

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-169743

(43)Date of publication of application : 30.06.1997

(51)Int.Cl.

C07D243/08

A61K 31/55

A61K 31/55

C07D401/04

C07D401/04

C07D403/04

(21)Application number : 07-330934

(22)Date of filing : 19.12.1995

(71)Applicant : NIPPON SHOJI KK

(72)Inventor : KUKI MASAKATSU

KAWANISHI KENJI

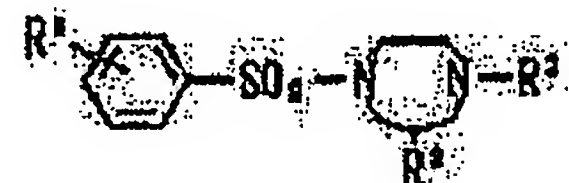
SAKAMOTO HIROHIKO

(54) HEXAHYDRO-1H-1,4-DIAZEPINE DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND MEDICINE THEREOF

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To produce a new hexahydro-1H-diazepine derivative, having excellent antiarrhythmic actions, especially class III type antiarrhythmic actions and useful as a preventing and therapeutic agent for various cardiopathies, especially arrhythmia such as atrial fibrillation.

SOLUTION: This compound of formula I (R¹ is H, amino, etc.; R² is OH, a halogen, etc.; R³ is H, an alkyl, etc.) or its salt, e.g. 1-acetyl-6-hydroxy-4-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]hexahydro-1H-1,4-diazepine. The compound is obtained by initially reacting a compound of the formula R³a-Hal (R³a is H, an acyl, etc.; Hal is a halogen) with a 6-acyloxyhexahydro-1H-1,4-diazepine of formula II (R is an alkyl, an aryl, etc.), as necessary, in the presence of a base as a dehydrohalogenating agent, then hydrolyzing the resultant product in a 10% aqueous solution of hydrochloric acid and subsequently reacting the prepared intermediate with a compound of formula III, as necessary, in the presence of a base.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-169743

(43) 公開日 平成9年(1997)6月30日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 243/08	5 0 8		C 0 7 D 243/08	5 0 8
A 6 1 K 31/55	ABN		A 6 1 K 31/55	ABN
	ABQ			ABQ
C 0 7 D 401/04	2 1 3		C 0 7 D 401/04	2 1 3
	2 1 5			2 1 5
審査請求 未請求 請求項の数17 O L (全 25 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平7-330934

(22) 出願日 平成7年(1995)12月19日

(71) 出願人 000231394

日本商事株式会社

大阪府大阪市中央区石町2丁目2番9号

(72) 発明者 久木 正勝

滋賀県彦根市太堂町240番

(72) 発明者 川西 健司

大阪市旭区清水1丁目18番2号

(72) 発明者 坂本 博彦

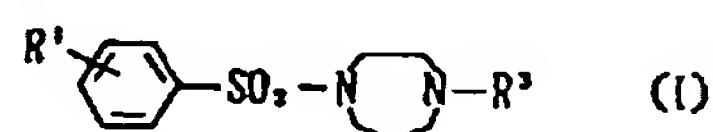
奈良県生駒郡斑鳩町目安766番

(74) 代理人 弁理士 高島 一

(54) 【発明の名称】 ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン誘導体、その製造方法およびその医薬用途

(57) 【要約】 (修正有)

【解決手段】 下記式 (I)



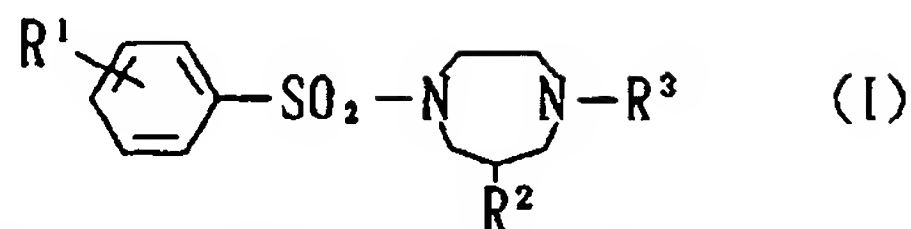
〔式中、 R^1 は水素原子、アミノ基、ニトロ基又は $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 R^2 は水酸基、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^4$ 又はハロゲン原子、 R^3 は水素原子、アルキル基、アシル基など、 R^4 はアルキル基、アリール基などを示す〕で表されるヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン誘導体またはその薬理学的に許容されうる塩、その製造方法、およびその医薬用途。

【効果】 上記化合物およびその薬理学的に許容されうる塩は、優れた抗不整脈作用（特にクラスIII型抗不整脈作用）を有し、各種心疾患、特に不整脈（例えば、心房細動、心室細動等）の予防・治療剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

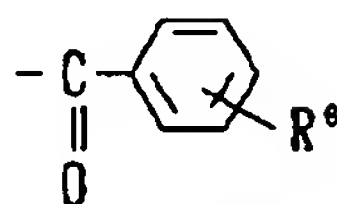
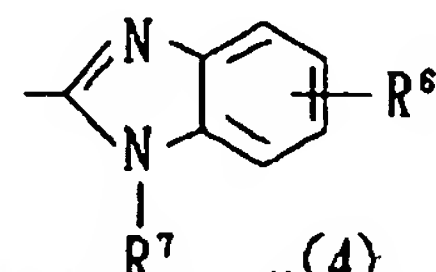
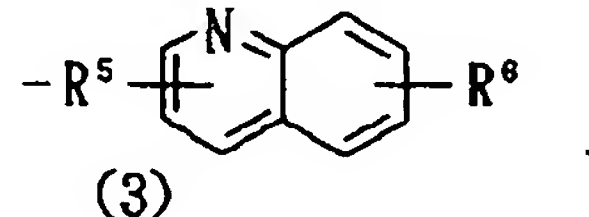
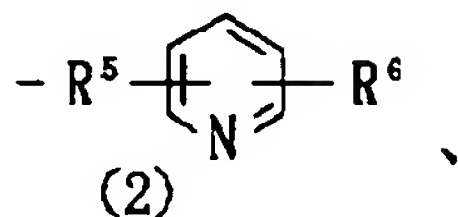
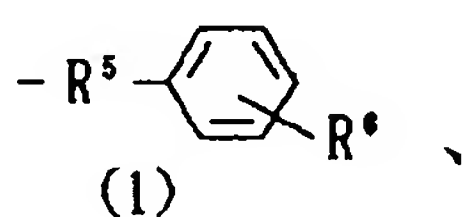
【化1】



〔式中、R¹ は水素原子、アミノ基、ニトロ基または-NHSO₂CH₃を示し、R² は水酸基、-OC(O)

-R⁴ (R⁴ はアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、当該アリール基、ヘテロアリール基は環上にアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、-NHSO₂CH₃、ニトロ基およびアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい) またはハロゲン原子を示し、R³ は水素原子、アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、式(1)、(2)、(3)、(4)または(5)

【化2】



(式中、R⁵ はアルキレン基を示し、R⁶ は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、-NHSO₂CH₃、ニトロ基またはアミノ基を示し、R⁷は水素原子またはアルキル基を示す) で表される基を示す。〕で表されるヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

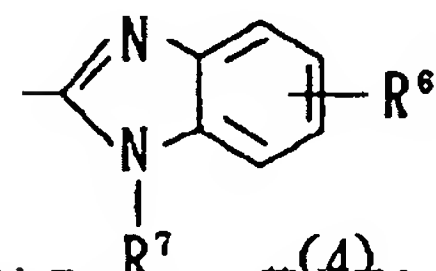
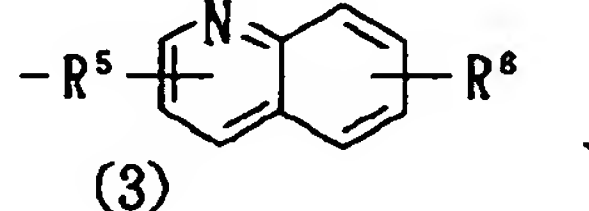
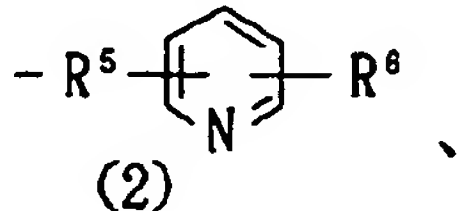
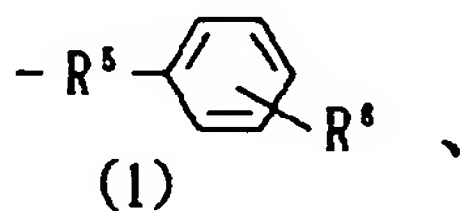
【請求項2】 式(1)においてR³ が水素原子である請求項1記載のヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項3】 式(1)においてR³ が-C(O)CH₃である請求項1記載のヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項4】 式(1)においてR¹ が-NHSO₂CH₃である請求項1記載のヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項5】 式(1)においてR¹ が-NHSO₂CH₃、R² が水酸基、かつR³ が式(1')

【化3】



(式中、R⁵ はアルキレン基を示し、R⁶ は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、-NHSO

(5)〔式中、R⁶ は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、-NHSO₂CH₃、ニトロ基またはアミノ基を示す。〕で表される基である請求項1記載のヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項6】 式(1)においてR¹ が-NHSO₂CH₃、R² が-OC(O)CH₃、かつR³ が式(1')

【化4】



〔式中、R⁶ は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、-NHSO₂CH₃、ニトロ基またはアミノ基を示す。〕で表される基である請求項1記載のヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項7】 式(IV)



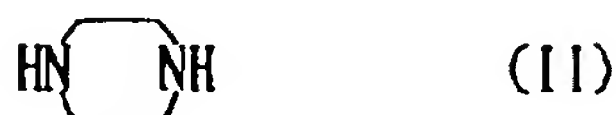
〔式中、R³ᵃは水素原子、アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、式(1)、(2)、(3)または(4)

【化5】

₂CH₃、ニトロ基またはアミノ基を示し、R⁷は水素原子またはアルキル基を示す) で表される基を示し、H

a 1 はハロゲン原子を示す。〕で表される化合物を、式 (II)

【化 6】



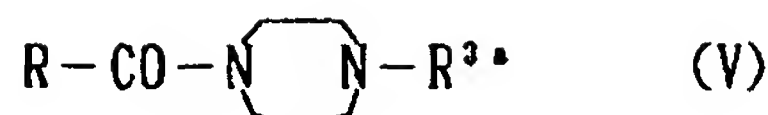
〔式中、Rはアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、当該アリール基、ヘテロアリール基は環上にアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、ニトロ基およびアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい。〕で表される6-アシルオキシヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン、または式 (III)

【化 7】



〔式中、Rは前記と同意義である。〕で表される1-アシル-6-ヒドロキシヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピンと反応させて、式 (V)

【化 8】



〔式中、 R^{3a} およびRは前記と同意義である。〕で表される化合物とし、これを加水分解することにより、式 (VI)

【化 9】



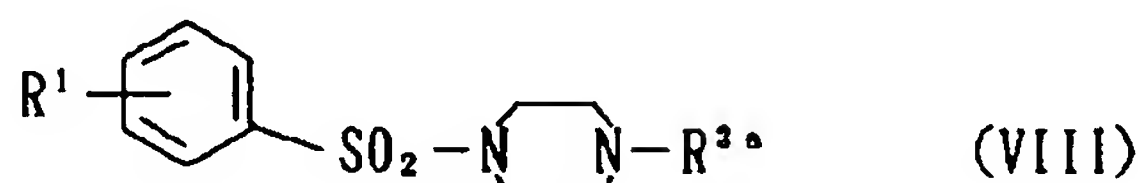
〔式中、 R^{3a} は前記と同意義である。〕で表される化合物とした後、これを式 (VII)

【化 10】



〔式中、 R^1 は水素原子、アミノ基、ニトロ基または $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ を示し、Halは前記と同意義である。〕で表される化合物と反応させることを特徴とする、式 (VIII)

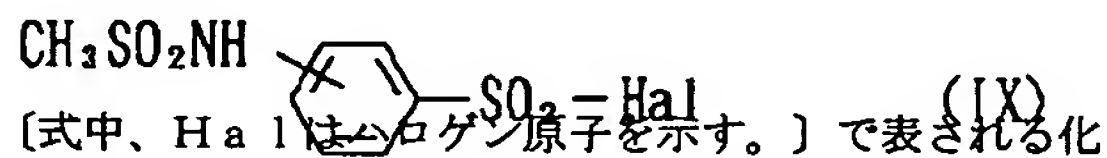
【化 11】



〔式中、 R^1 および R^{3a} は前記と同意義である。〕で表される化合物の製造方法。

【請求項 8】 式 (IX)

【化 12】



〔式中、Halはハロゲン原子を示す。〕で表される化合物を、式 (II)

【化 13】



〔式中、Rはアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、当該アリール基、ヘテロアリール基は環

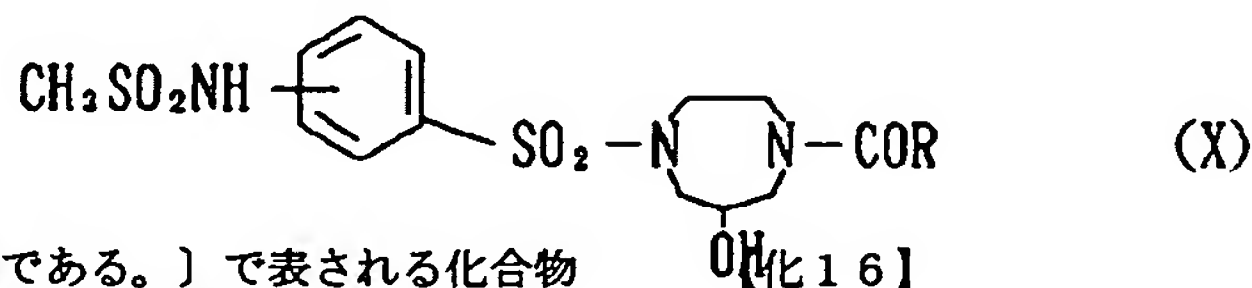
上にアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、ニトロ基およびアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい。〕で表される6-アシルオキシヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン、または式 (III)

【化 14】

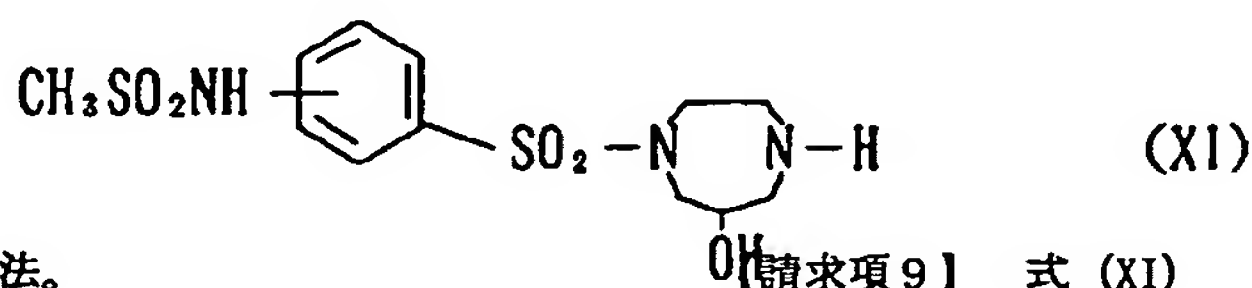


〔式中、Rは前記と同意義である。〕で表される1-アシル-6-ヒドロキシヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピンと反応させることにより、式 (X)

【化 15】



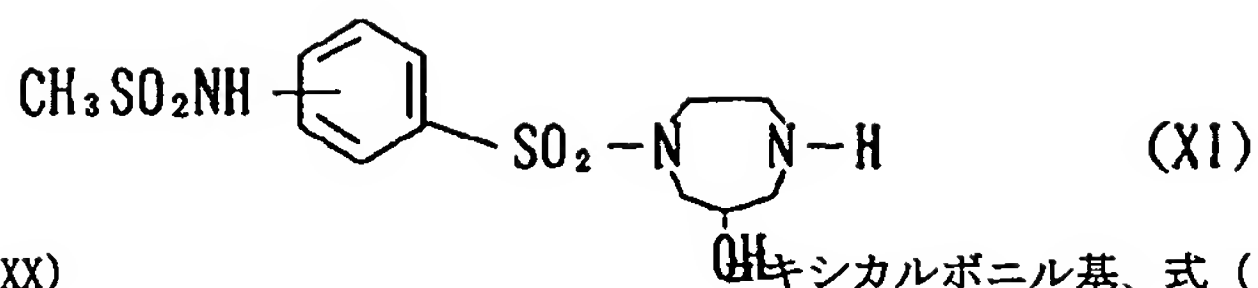
〔式中、Rは前記と同意義である。〕で表される化合物とし、これを加水分解することの特徴とする、式 (XI)



で表される化合物の製造方法。

【請求項 9】 式 (XI)

【化17】



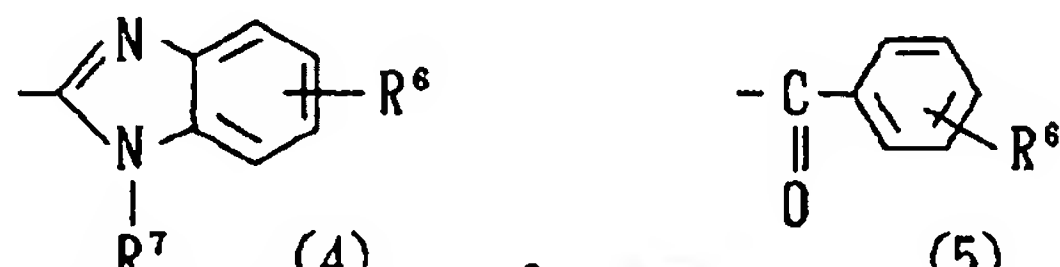
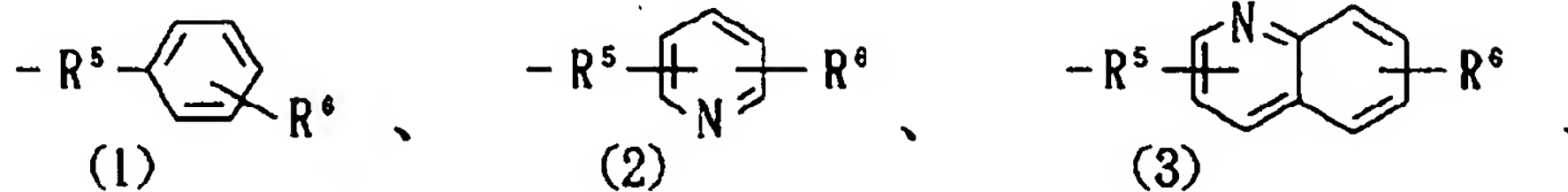
で表される化合物と、式 (XX)

$\text{R}^3 \text{---} \text{H a l}$ (XX)

〔式中、 R^3 は水素原子、アルキル基、アシル基、アル

キシカルボニル基、式 (1)、(2)、(3)、
(4) または (5)

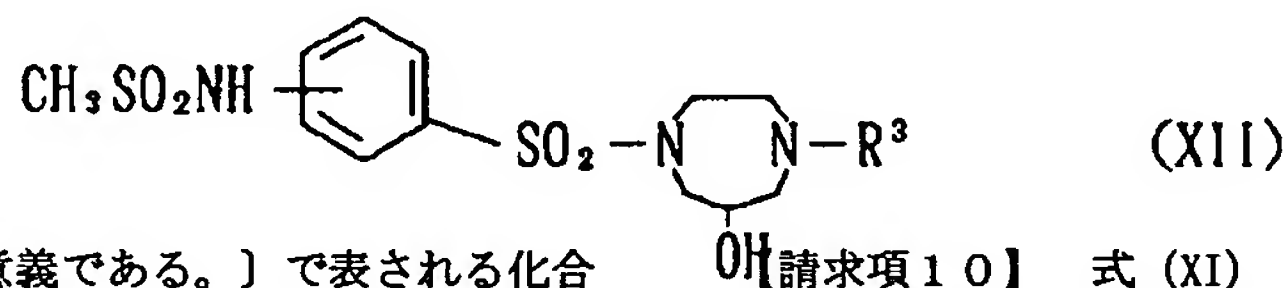
【化18】



(式中、 R^5 はアルキレン基を示し、 R^6 は水素原子、
アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、 $\text{---} \text{NH} \text{SO}_2 \text{CH}_3$ 、ニトロ基またはアミノ基を示し、 R^7 は水素
原子またはアルキル基を示す) で表される基を示し、H

(5) a l はハロゲン原子を示す。) で表される化合物と反応
させることを特徴とする、式 (XII)

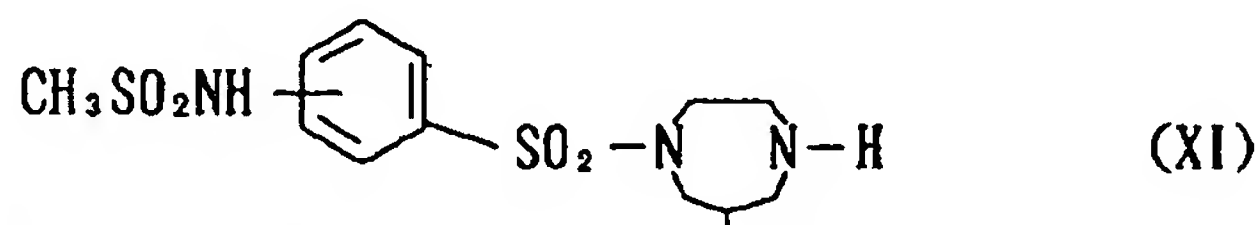
【化19】



〔式中、 R^3 は前記と同意義である。〕で表される化合
物の製造方法。

【請求項10】 式 (XI)

【化20】



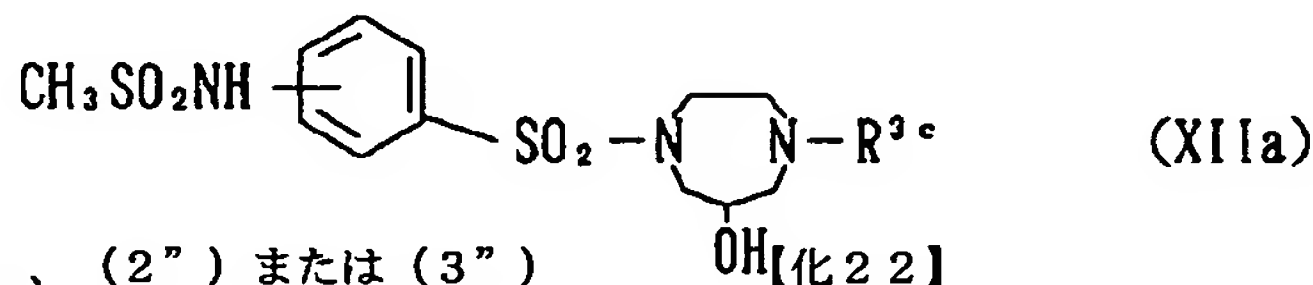
で表される化合物を、酢酸ナトリウムの存在下、式 (XII
I)

$\text{Ar} \text{---} \text{CH}=\text{CH}_2$ (XIII)

〔式中、Ar はアリール基またはヘテロアリール基を示
し、当該アリール基、ヘテロアリール基は環上にアルキ

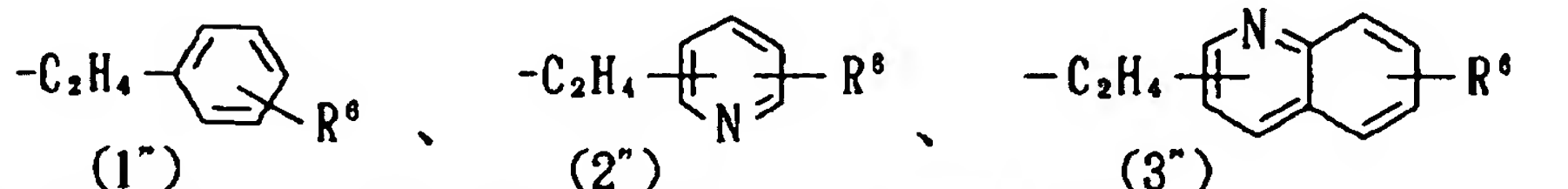
基、アルコキシ基、ハロゲン原子、 $\text{---} \text{NH} \text{SO}_2 \text{CH}_3$ 、ニトロ基およびアミノ基から選ばれる置換基を有し
ていてもよい。〕で表される化合物と反応させることを
特徴とする、式 (XIIa)

【化21】



〔式中、 R^{3c} は式 (1'')、(2'') または (3'')

【化22】

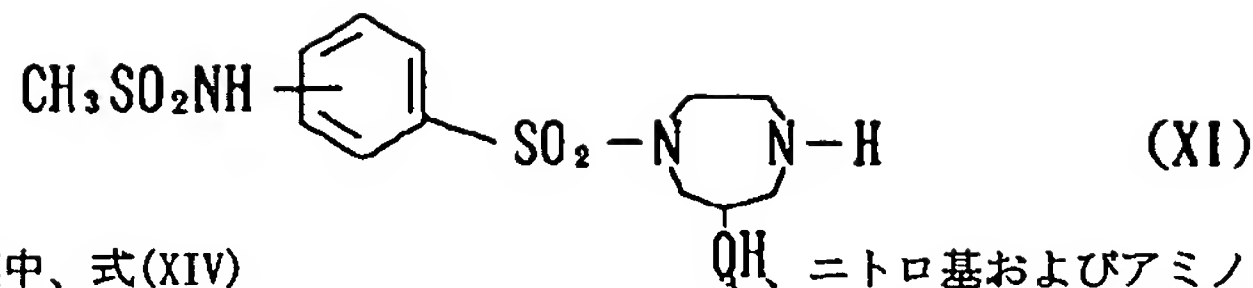


(式中、 R^6 は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、
ハロゲン原子、 $\text{---} \text{NH} \text{SO}_2 \text{CH}_3$ 、ニトロ基またはア
ミノ基を示す) で表される基を示す。〕で表される化合

物の製造方法。

【請求項11】 式 (XI)

【化23】



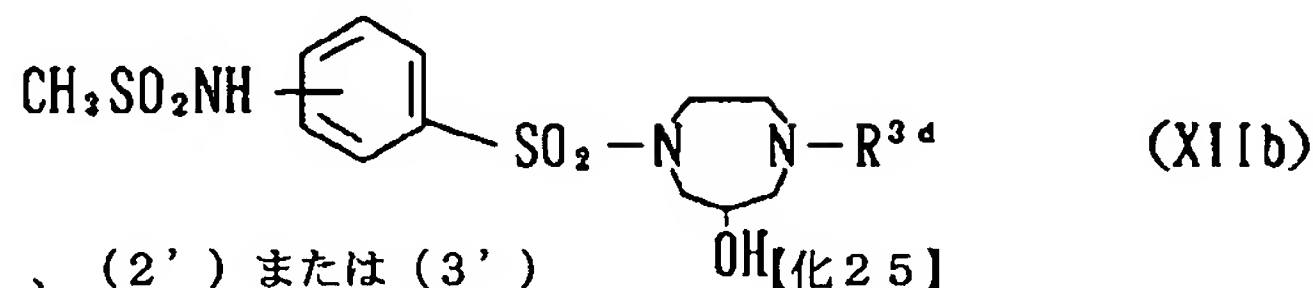
で表される化合物を、溶媒中、式(XIV)



〔式中、Arはアリール基またはヘテロアリール基を示し、当該アリール基、ヘテロアリール基は環上にアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$

ニトロ基およびアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい。〕で表される化合物と、還元的アミノ化反応をさせることを特徴とする、式(XIb)

【化24】



〔式中、 R^{3d} は式(1')、(2')または(3')

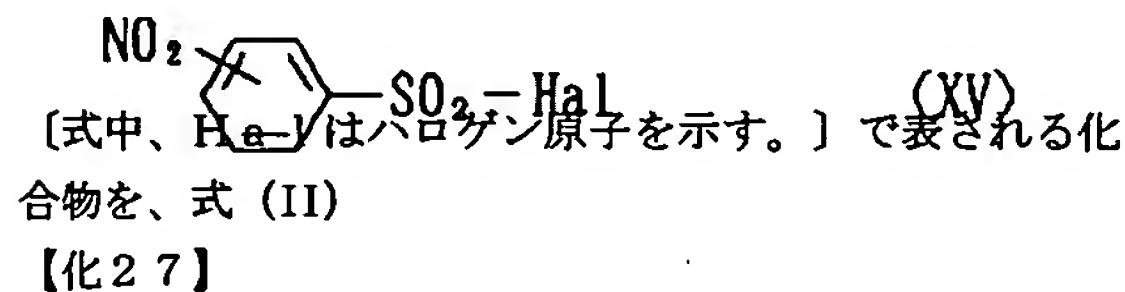
【化25】



〔式中、 R^6 は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、ニトロ基またはアミノ基を示す〕で表される基を示す。〕で表される化合物の製造方法。

【請求項12】 式(XV)

【化26】



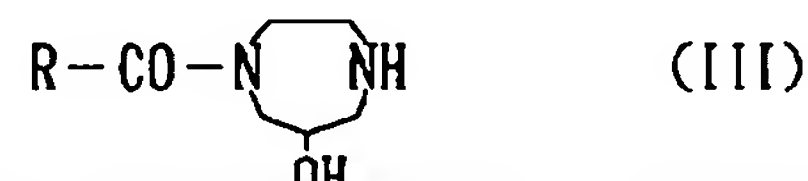
【化27】



〔式中、Rはアルキル基、アリール基またはヘテロアリ

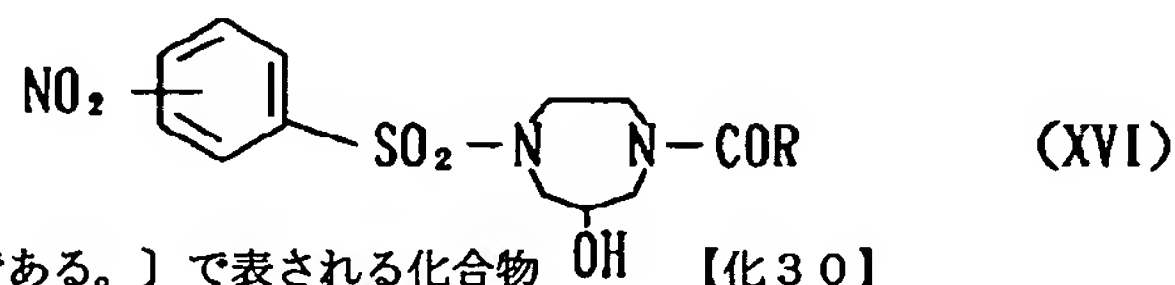
ール基を示し、当該アリール基、ヘテロアリール基は環上にアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、ニトロ基およびアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい。〕で表される6-アシルオキシヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン、または式(III)

【化28】

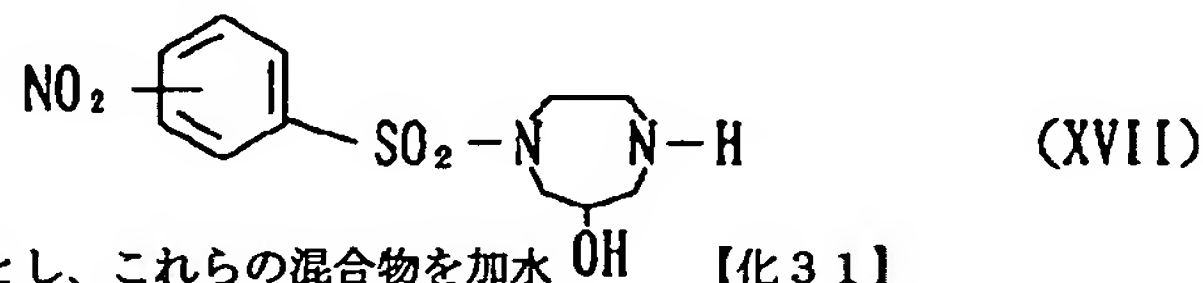


〔式中、Rは前記と同意義である。〕で表される1-アシル-6-ヒドロキシヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピンと反応させることにより、式(XVI)

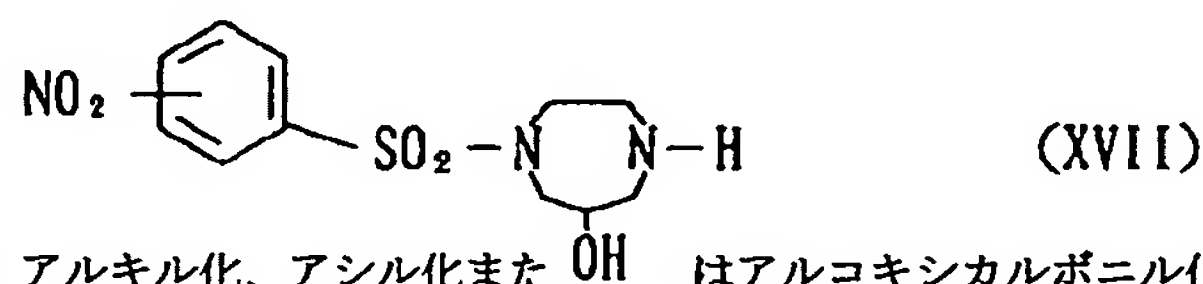
【化29】



〔式中、Rは前記と同意義である。〕で表される化合物および式(XVII)

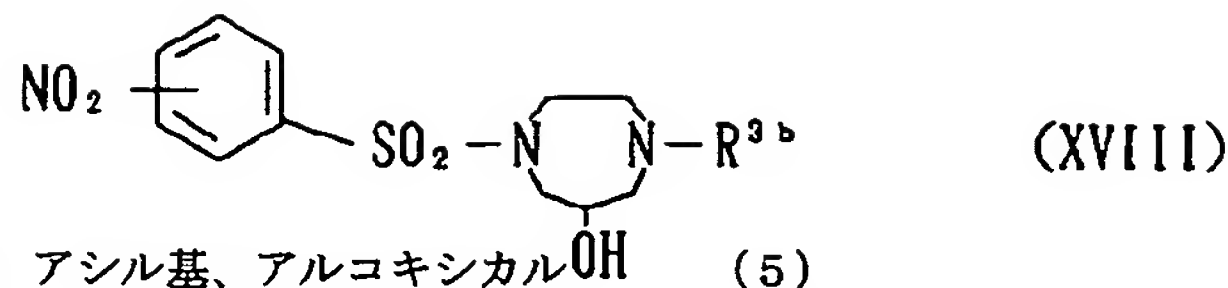


で表される化合物の混合物とし、これらの混合物を加水分解することにより、全て式(XVII)



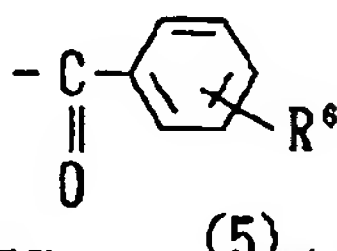
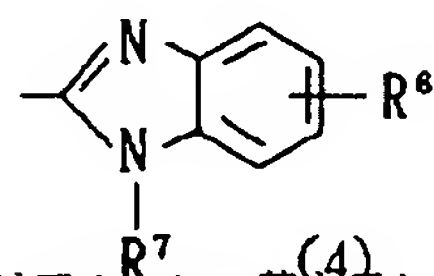
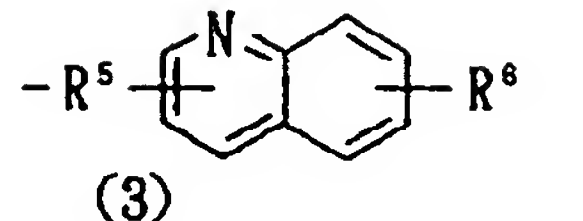
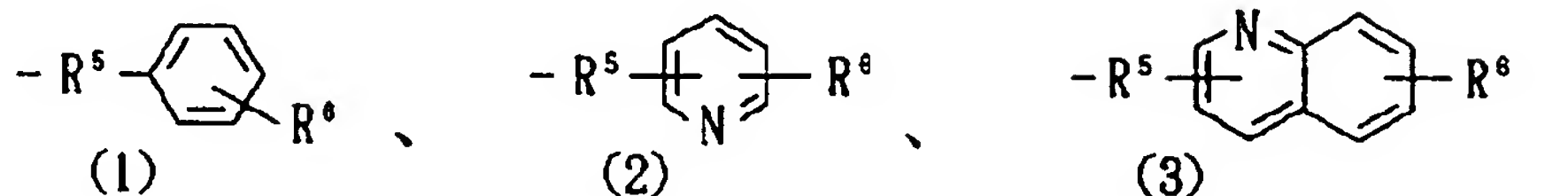
で表される化合物とした後、アルキル化、アシル化またはアルコキシカルボニル化することにより、式(XVIII)

【化32】



〔式中、 R^{3b} はアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、式(1)、(2)、(3)、(4)または

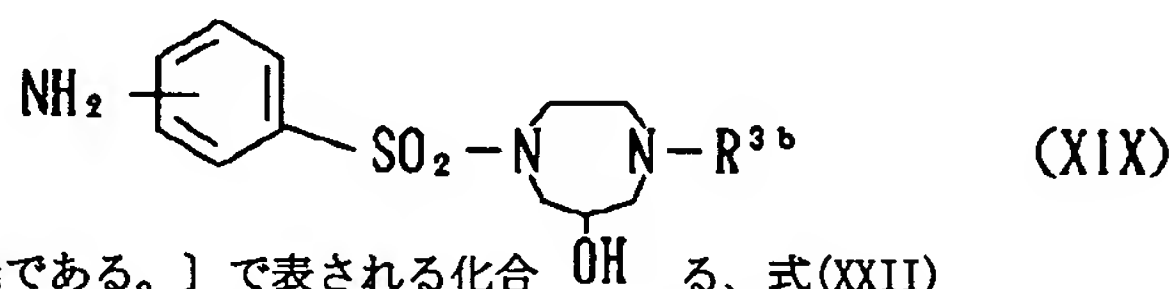
【化33】



〔式中、 R^5 はアルキレン基を示し、 R^6 は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、ニトロ基またはアミノ基を示し、 R^7 は水素原子またはアルキル基を示す〕で表される基を示す。〕

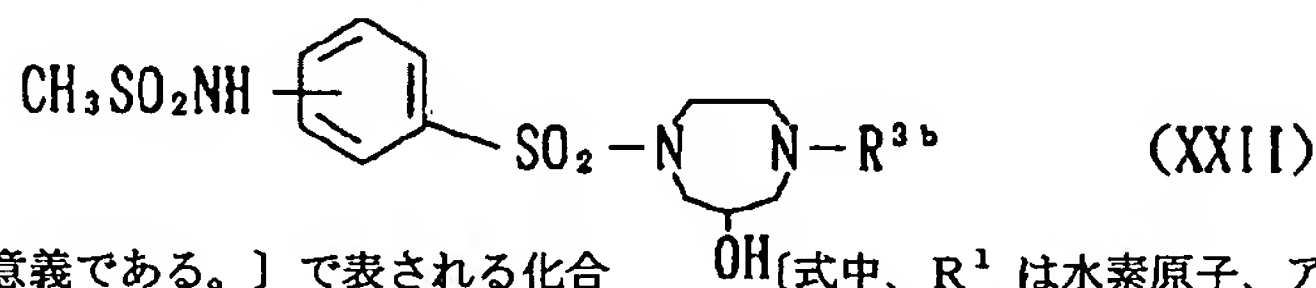
〔式中、 R^5 はアルキレン基を示し、 R^6 は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、ニトロ基またはアミノ基を示し、 R^7 は水素原子またはアルキル基を示す〕で表される化合物とし、このニトロ基を還元して、式(XIX)

【化34】



〔式中、 R^{3b} は前記と同意義である。〕で表される化合物とした後、メタンスルホニル化することを特徴とする

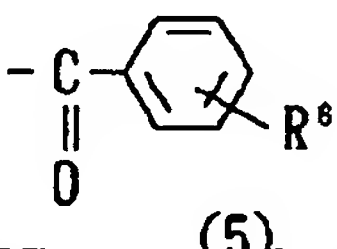
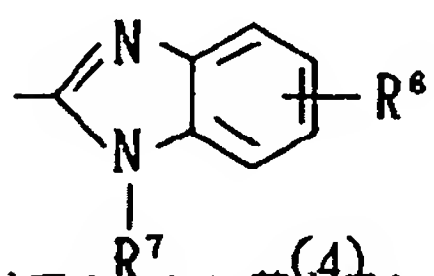
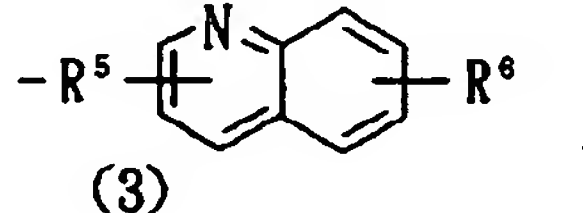
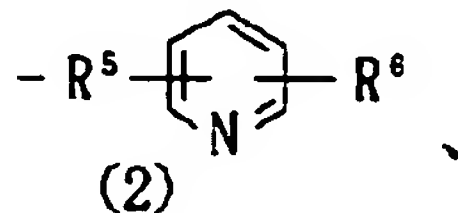
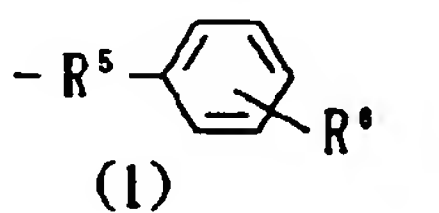
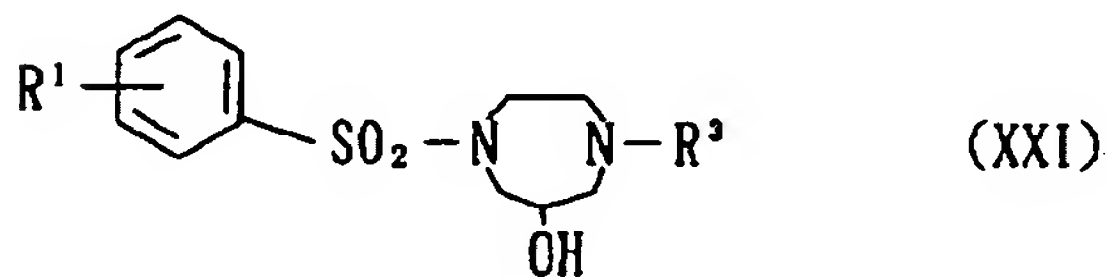
【化35】



〔式中、 R^{3b} は前記と同意義である。〕で表される化合物の製造方法。

【請求項13】 式(XXI)

【化36】



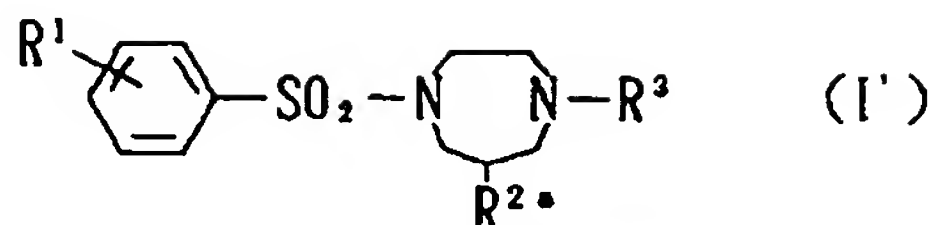
〔式中、 R^5 はアルキレン基を示し、 R^6 は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、ニトロ基またはアミノ基を示し、 R^7 は水素

〔式中、 R^1 は水素原子、アミノ基、ニトロ基または $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ を示し、 R^3 は水素原子、アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、式(1)、(2)、(3)、(4)または(5)で表される化合物を、溶媒中または無溶媒でアシル化剤と反応させることを特徴とする、式(I')〕

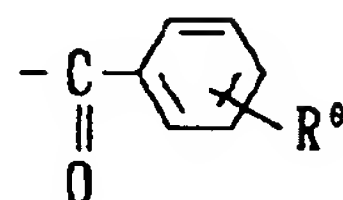
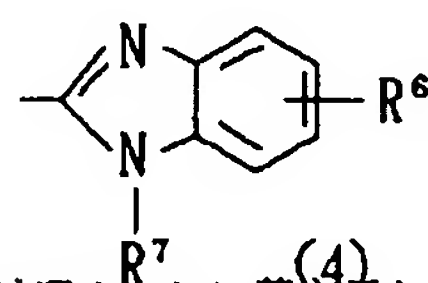
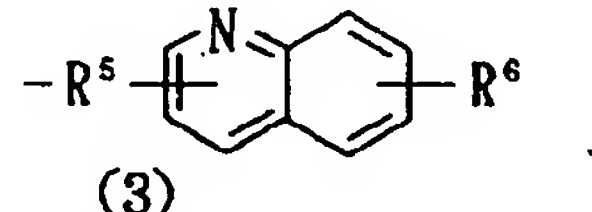
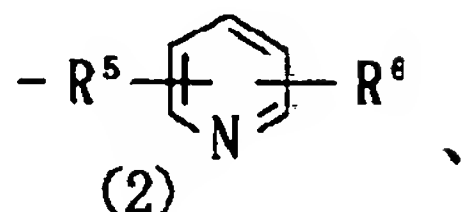
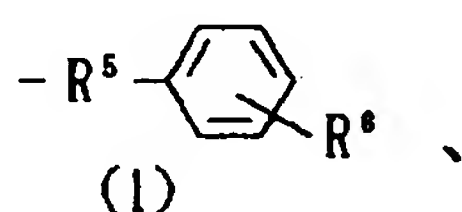
【化37】

〔式中、 R^1 は水素原子、アミノ基、ニトロ基または $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ を示し、 R^3 は水素原子、アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、式(1)、(2)、(3)、(4)または(5)で表される化合物を、溶媒中または無溶媒でアシル化剤と反応させることを特徴とする、式(I')〕

【化38】

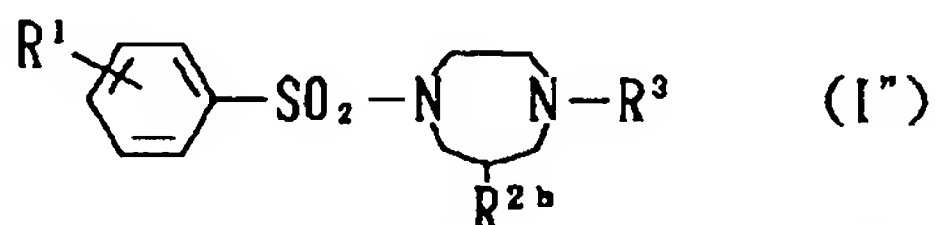


〔式中、 R^1 、 R^3 は前記と同意義であり、 R^{2a} は—O—C(O)— R^4 (R^4 はアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、当該アリール基、ヘテロアリール基は環上にアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、—NHSO₂CH₃、ニトロ基およびアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい)を示す。〕で表される化合物の製造方法。



〔式中、 R^5 はアルキレン基を示し、 R^6 は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、—NHSO₂CH₃、ニトロ基またはアミノ基を示し、 R^7 は水素原子またはアルキル基を示す)で表される基を示す。〕で表される化合物と、溶媒中、ハロゲン化剤を反応させることを特徴とする、式(I'')

【化41】



〔式中、 R^1 、 R^3 は前記と同意義であり、 R^{2b} はハロゲン原子を示す。〕で表される化合物の製造方法。

【請求項15】 請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項16】 心疾患の予防または治療剤である請求項15記載の医薬組成物。

【請求項17】 不整脈の予防または治療剤である請求項15記載の医薬組成物。

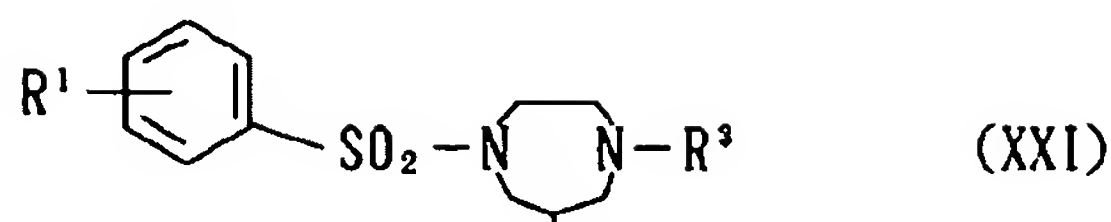
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規なヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン誘導体およびその薬理学的に許容される塩、その製造方法およびその医薬用途に関する。さらに詳しくは、各種心疾患、特に不整脈(例えば、心房細動、心室細動等)を治療し、それにより突然死を予防する場合等において有用な、新規なヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン誘導体およびその薬理

【請求項14】 式(XXI)

【化39】



〔式中、 R^1 は水素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基または—NHSO₂CH₃を示し、 R^3 は水素原子、アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、式(1)、(2)、(3)、(4)または(5)

【化40】

学的に許容される塩、その製造方法およびその医薬用途に関する。

【0002】

【従来の技術・発明が解決しようとする課題】抗不整脈薬は、ヴォーガン・ウィリアムズ(Vaughan Williams)によって、作用機序に基づくクラスI、II、IIIおよびIV型に分類されている。現在最も広く処方されている抗不整脈薬はクラスI型である。このタイプの薬は、ナトリウムチャンネル抑制を主作用とし、さらにその中で活動電位持続時間に対する効果により細分化されている。しかしながら、これらクラスI型抗不整脈薬は、突然死の原因となる心室性不整脈には効果が無い上に、その不整脈誘発作用あるいは心筋抑制作用によるものと考えられる服薬患者の余命の短縮化が報告され、このタイプの抗不整脈薬に対する不安が高まりつつある。一方、純粋なクラスIII型抗不整脈薬は、クラスI型抗不整脈薬に見られるような活動電位伝達阻害による心筋機能低下あるいは不整脈の誘発を引き起こさないものと考えられており、クラスIII型薬剤の開発が多く進められている。しかしながら、現在市販されているクラスIII型抗不整脈薬であるアミオダロンは毒性が強く、その使用は著しく制限されている。また、既存薬のソタロールは副作用であるβブロッカー作用が強く、満足なクラスIII型抗不整脈薬とはいえない状況である。

【0003】従来、6-アミド-1,4-置換ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン誘導体は、特開平5-92959号公報や特公平6-55738号公報に、セロトニン3受容体拮抗剤として開示されている。しかしながら、下記本発明化合物のような構造を有し、かつ心

臓疾患に作用するという報告はない。

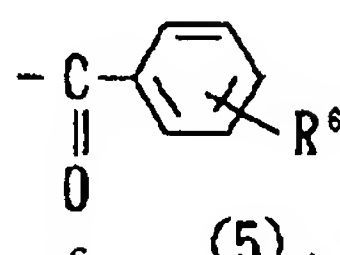
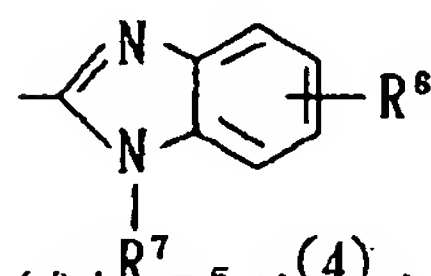
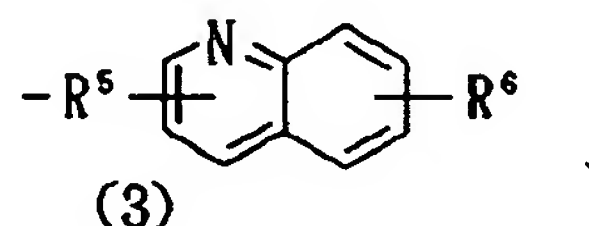
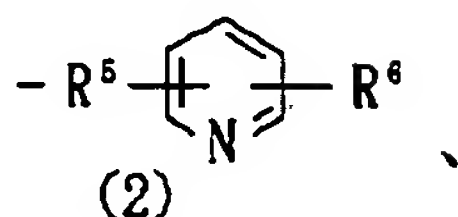
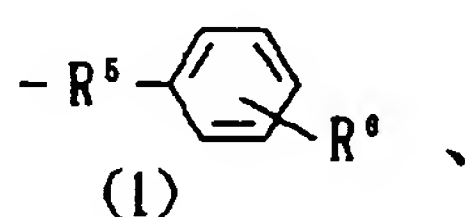
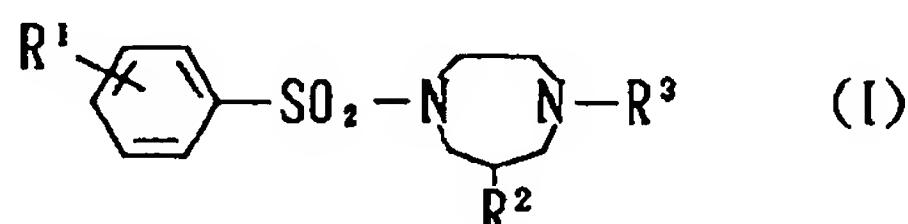
【0004】本発明の目的は、優れた抗不整脈作用等を有し医薬品として有用な新規化合物、その製造方法、およびその医薬用途、特に毒性が著しく軽減されたクラスIII型の新規抗不整脈薬を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】上記目的を達成すべく本発明者らが鋭意検討した結果、本発明に至った。即ち、本発明は、式(1)

【0006】

【化42】



【0009】(式中、 R^5 はアルキレン基を示し、 R^6 は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、ニトロ基またはアミノ基を示し、 R^7 は水素原子またはアルキル基を示す) で表される基を示す。) で表されるヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン誘導体(以下、化合物(I)ともいう)またはその薬理学的に許容される塩、およびその製造方法に関する。

【0010】さらに、本発明は、上記化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物に関する。また、心疾患の予防または治療剤、特に不整脈(例えば、心房細動、心室細動等)の予防または治療剤に関する。

【0011】本発明で用いられている各記号について以下に説明する。 R^5 におけるアルキレン基としては、好ましくは炭素数1~4であり直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、n-ブチレン、イソブチレン、t-ブチレン、メチルメチレン等が挙げられ、より好ましくはメチレン、エチレンである。

【0012】 R^2 、 R^6 、 R^{2b} 、Hal におけるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。好ましくは、 R^2 、 R^{2b} では塩素であり、 R^6 ではフッ素であり、Hal では塩素、臭素である。

【0013】 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、R におけるアルキル基としては、好ましくは炭素数1~5

【0007】(式中、 R^1 は水素原子、アミノ基、ニトロ基または $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ を示し、 R^2 は水酸基、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^4$ (R^4 はアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を示し、当該アリール基、ヘテロアリール基は環上にアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、ニトロ基およびアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい) またはハロゲン原子を示し、 R^3 は水素原子、アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、式(1)、(2)、(3)、(4)または(5)

【0008】

【化43】

であり直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、1-メチルプロピル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル等が挙げられる。

R^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} では、より好ましくはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソペンチルであり、さらに好ましくはメチル、エチルである。 R^4 、 R^6 、 R^7 、R では、より好ましくはメチルである。

【0014】 R^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} におけるアシル基としては、好ましくは炭素数1~5であり直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばホルミル、アセチル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、t-ブチルカルボニル、1-メチルプロピルカルボニル等が挙げられ、より好ましくはアセチルである。

【0015】 R^6 におけるアルコキシ基としては、好ましくは炭素数1~5であり直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、1-メチルプロポキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ等が挙げられ、より好ましくはメトキシ、エトキシである。

【0016】 R^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} におけるアルコキシカルボニル基としては、好ましくは炭素数2~6であり直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソ

プロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、1-メチルプロポキシカルボニル、*n*-ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等が挙げられ、より好ましくはエトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニルである。

【0017】 R^4 、 R 、 Ar におけるアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル等が挙げられ、好ましくはフェニルである。 R^4 、 R 、 Ar におけるヘテロアリール基としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリダジル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾフラニル等が挙げられる。 Ar では好ましくはピリジル、キノリルである。

【0018】また、 R^4 、 R 、 Ar におけるアリール基、ヘテロアリール基はその環上に置換基を有していてもよく、置換基としては、アルキル基（前述と同様）、アルコキシ基（前述と同様）、ハロゲン原子（前述と同様）、 $-NHSO_2CH_3$ 、ニトロ基、アミノ基等が挙げられる。

【0019】本発明化合物（I）の薬理学的に許容される塩は、化合物（I）が遊離塩基を有する場合、この遊離塩基の中和によって直接得られる。これらの薬理学的

に許容される塩としては、無機酸付加塩（例えば、塩酸、臭化水素酸、りん酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸等との塩）、有機酸付加塩（例えば、メタンスルホン酸、酢酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、乳酸、ナフタレンスルホン酸等との塩）等が挙げられる。

【0020】また、本発明化合物（I）は、全ての可能な立体異性体およびその混合物等を包含する。特に、いずれの光学的異性体をも包含する。

【0021】本発明化合物（I）のうち、 R^1 が $-NH-SO_2-CH_3$ である化合物； R^3 が水素原子または $-C(O)CH_3$ である化合物； R^1 が $-NHSO_2-C(H_3)$ 、 R^2 が水酸基、かつ R^3 が式（1'）で表される基である化合物； R^1 が $-NHSO_2-CH_3$ 、 R^2 が $-O-C(O)CH_3$ 、かつ R^3 が式（1'）で表される基である化合物等が好ましい。

【0022】なお、置換基 R^1 の結合位置は特に限定されるものではないが、パラ位であることが好ましい。

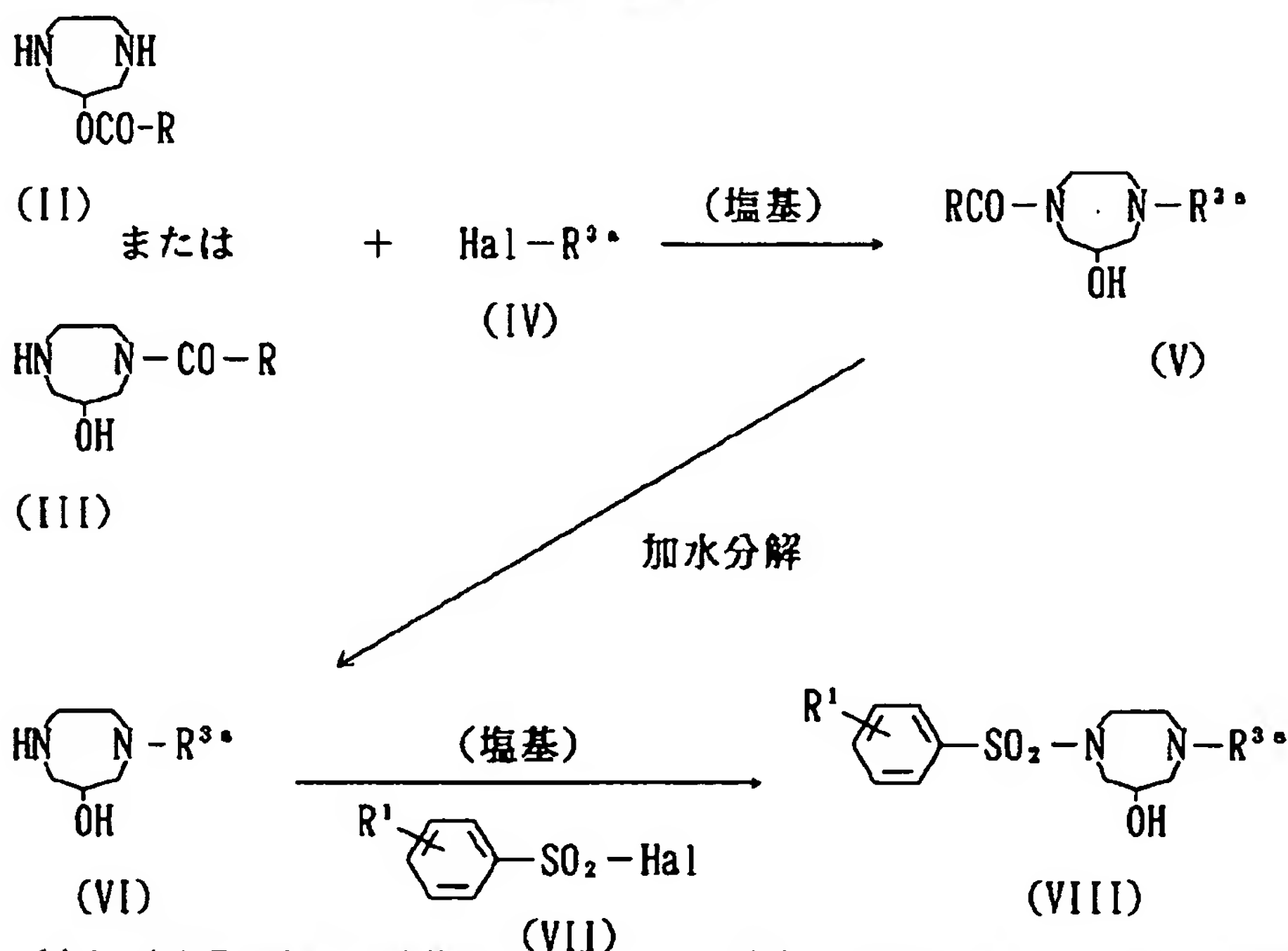
【0023】次に、本発明化合物の製造方法を示す。本発明化合物は、以下の反応工程図1～5に示す方法等により製造することができる。

【0024】反応工程図1に、本発明の化合物(VIII)の製造方法を示す。

【0025】

【化44】

反応工程図1



【0026】【式中、各記号は前記と同意義である。】

【0027】まず、ジアゼピン化合物（II）または（III）のいずれかにハロゲン化物（IV）を、溶媒中または無溶媒中、必要ならば脱ハロゲン化水素剤としての塩基

の存在下で反応させることにより、化合物（V）を製造することができる。

【0028】当該反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、

メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒；アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の非プロトン性無極性溶媒等が挙げられ、好ましくはアルコール系溶媒、特にエタノールである。

【0029】脱ハロゲン化水素剤として使用される塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジンまたはトリエチルアミン等が挙げられ、トリエチルアミンが好ましい。反応は、通常、冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われ、好ましくは70～100℃である。反応時間は、通常1～102時間であり、好ましくは72～96時間である。

【0030】次に、化合物(V)を加水分解反応に付すことにより、化合物(VI)を製造することができる。

【0031】当該加水分解反応は常法が用いられる。例えばその条件としては、酸性条件下またはアルカリ性条件下のいずれでもよい。酸性条件下としては、酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸等）と不活性溶媒（例えば、水等）を用いる。アルカリ条件下としては、塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等）と不活性溶媒（例えば、水等）を用いる。好ましくは酸性条件下であり、特に10%塩酸水溶液である。

【0032】いずれの条件下でも反応は、通常、冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われ、80～100℃が好ましい。反応時間は、通常1～24時間であり、

好ましくは3～7時間である。

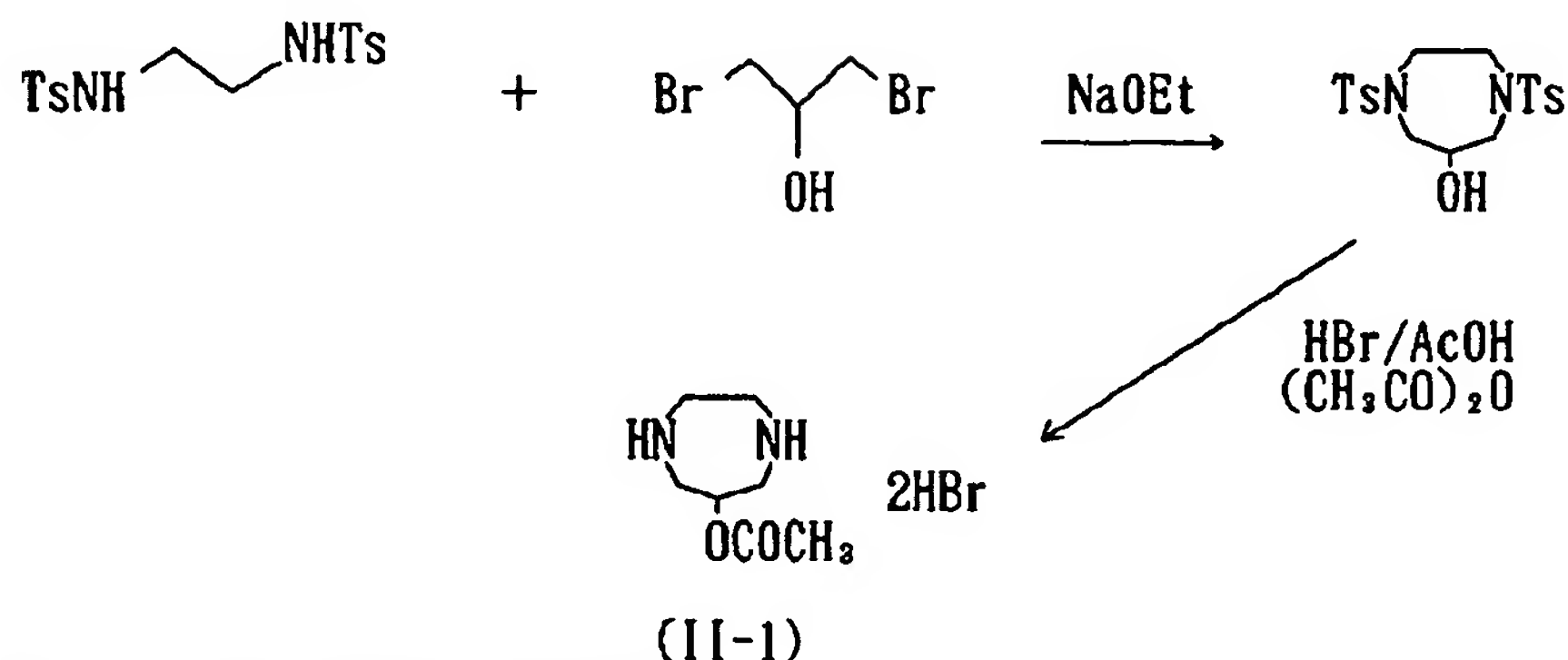
【0033】続いて、化合物(VI)と化合物(VII)を、溶媒中または無溶媒中、必要ならば脱ハロゲン化水素剤としての塩基の存在下で反応させることにより、化合物(VIII)を製造することができる。

【0034】当該反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒；アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の非プロトン性無極性溶媒等が挙げられ、好ましくはアルコール系溶媒、特にメタノールである。

【0035】脱ハロゲン化水素剤として使用される塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジンまたはトリエチルアミン等が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。反応は、通常、冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われ、好ましくは15～40℃である。反応時間は、通常1～24時間であり、好ましくは10～18時間である。

【0036】当該製造方法において出発原料として用いられた化合物(II)のうち、例えばRがメチル基の化合物は、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 第36巻、1711頁、1971年等で公知の化合物であり、次の反応式で示される方法により製造することができる。

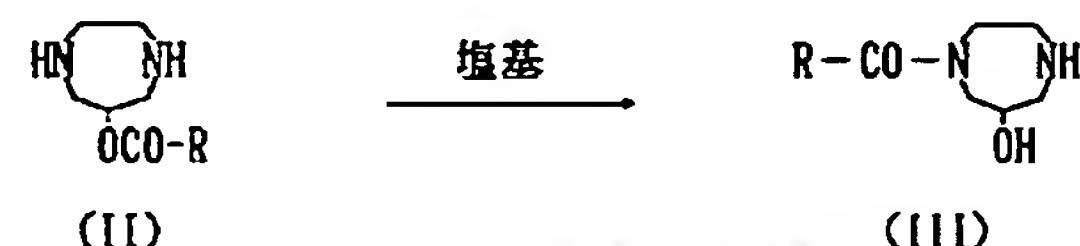
【0037】
【化45】



【0038】〔式中、Tsはトシル基、Etはエチル基、Acはアセチル基を示す。〕

【0039】また、当該製造方法において出発原料として用いられた化合物(III)は、次の方法により製造することができる。

【0040】
【化46】



【0041】〔式中、Rは前記と同意義である。〕

つまり、化合物(III)は、化合物(II)を溶媒中、塩基で処理することにより製造することができる。

【0042】当該反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒；アセトン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の非プロトン性無極性溶媒等が挙げられ、好ましくはアルコール系溶媒、非プロトン性無極性溶媒、特にメタノールまたはクロロホルムである。

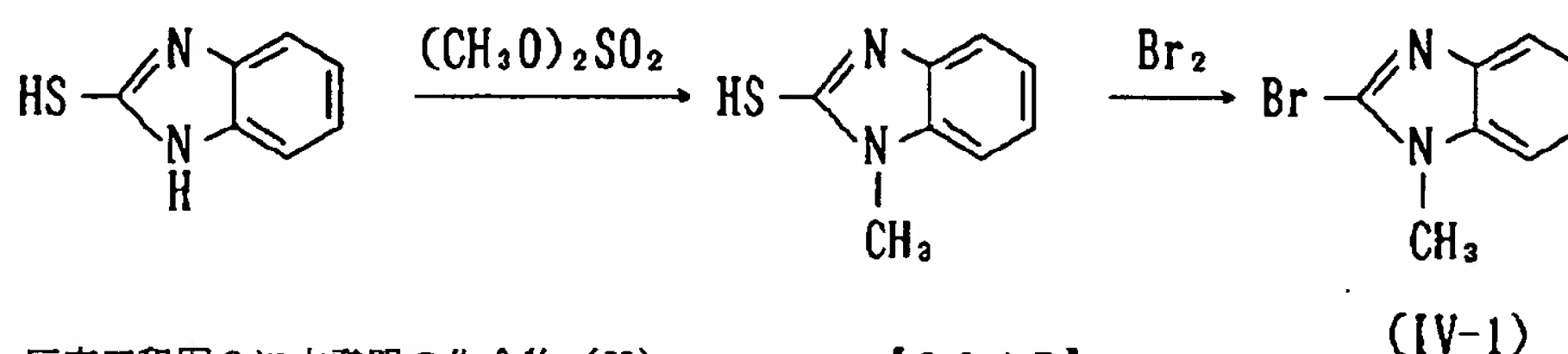
【0043】使用される塩基としては、例えば、液体アンモニア、トリエチルアミンまたはピリジン等が挙げら

れ、液体アンモニアが好ましい。反応は、通常、冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われ、 $-5\sim 10^{\circ}\text{C}$ が好ましい。反応時間は、通常10分間～6時間であり、15～45分間が好ましい。

【0044】さらに、当該製造方法において出発原料として用いられた化合物(IV)のうち、例えば R^{3a} がN-メチルベンズイミダゾール-2-イル基、かつHa1が臭素原子である化合物は、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、第35巻、705頁、1992年で公知の化合物であり、次の反応式で示される方法により製造することができる。

【0045】

【化47】

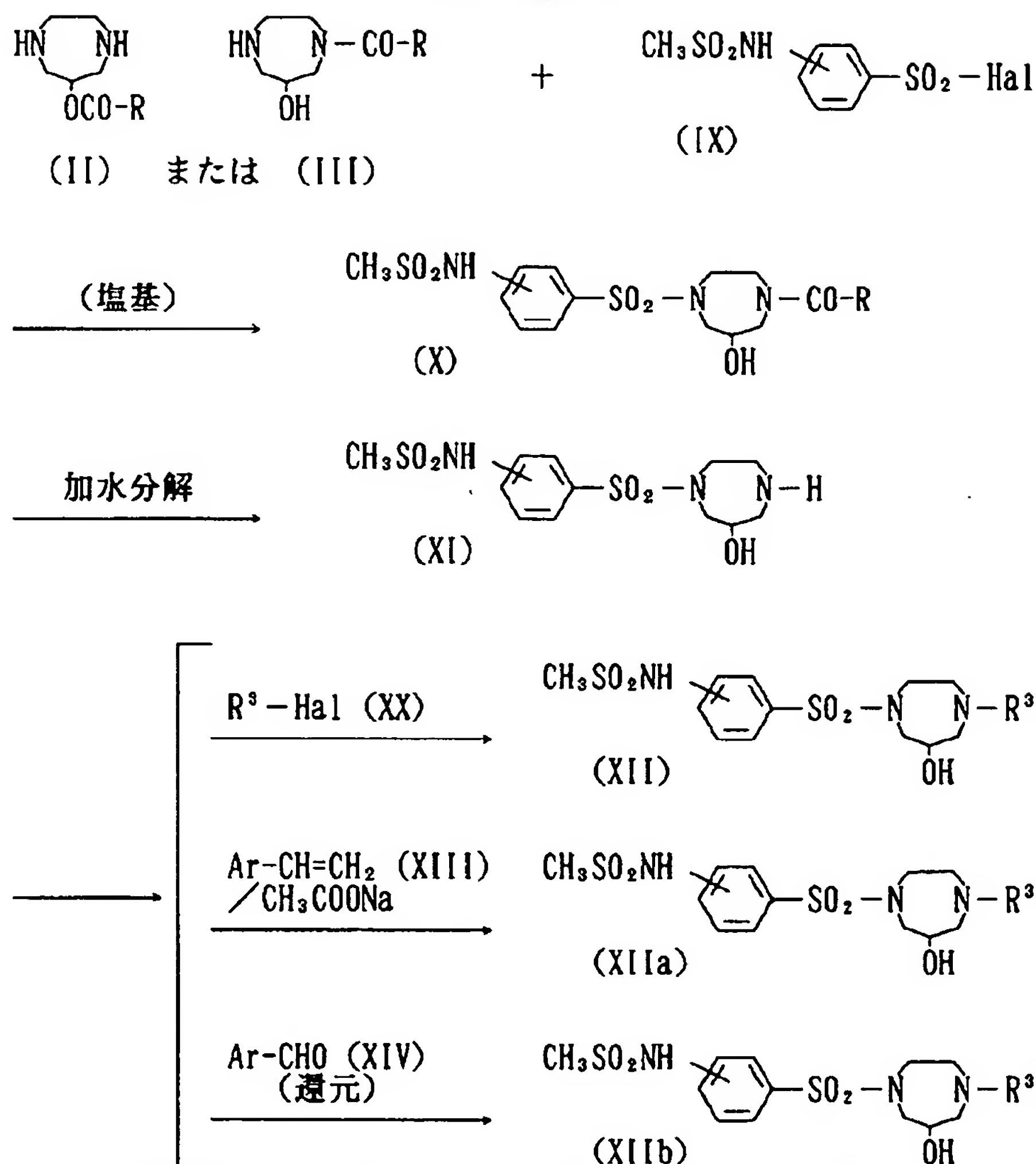


【0046】反応工程図2に本発明の化合物(X)、(XI)、(XII)、(XIIa)、(XIIb)の製造方法を示す。

【0047】

【化48】

反応工程図 2



【0048】〔式中、各記号は前記と同意義である。〕

【0049】化合物(X)は、化合物(IX)と、ジアゼピン化合物(II)または(III)のいずれかとを、溶媒中または無溶媒中、必要ならば脱ハロゲン化水素剤としての塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。

【0050】当該縮合反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒；アセトン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の非プロトン性無極性溶媒等が挙げられ、好ましくは非プロトン性無極性溶媒、特にクロロホルムである。

【0051】脱ハロゲン化水素剤として使用される塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭

酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジンまたはトリエチルアミン等が挙げられ、トリエチルアミンが好ましい。反応は、通常、冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われ、好ましくは15~45℃である。反応時間は、通常1~48時間であり、20~30時間が好ましい。

【0052】次に、化合物(X)を加水分解反応に付すことにより、化合物(XI)を製造することができる。

【0053】当該加水分解反応は常法が用いられる。例えばその条件としては、酸性条件下またはアルカリ性条件下のいずれでもよい。酸性条件下としては、酸(例えば、塩酸、硫酸または硝酸等の無機酸等)と不活性溶媒(例えば、水等)を用いる。アルカリ条件下としては、塩基(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等)と不活性溶媒(例えば、水等)を用いる。好ましくは酸性条件下であり、特に10%塩酸水溶液である。

【0054】いずれの条件下でも反応は、通常、冷却下

から溶媒の還流温度までの範囲で行われ、80～100℃が好ましい。反応時間は、通常1～24時間であり、好ましくは1～3時間である。

【0055】化合物(XII)の製造方法としては、化合物(XI)に、溶媒中または無溶媒で、必要ならば塩基の存在下、ハロゲン化物(XX)を反応させて製造する方法が挙げられる。

【0056】当該反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒；アセトン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の非プロトン性無極性溶媒；またはそれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくはメタノール、クロロホルム、またはメタノールとクロロホルムの混合溶媒である。

【0057】使用される塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジンまたはトリエチルアミン等が挙げられ、トリエチルアミンが好ましい。反応は、通常、冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われ、50～80℃が好ましい。反応時間は、通常1～24時間であり、1～6時間が好ましい。

【0058】化合物(XIIa)の製造方法としては、化合物(XI)に、溶媒中または無溶媒で酢酸ナトリウムの存在下、芳香族ビニル化合物(XIII)を反応させて製造する方法が挙げられる。

【0059】当該反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒；アセトン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；ベンゼン、トルエ

ン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の非プロトン性無極性溶媒；またはそれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくはアルコール系溶媒と水の混合溶媒、特にメタノールと水の混合溶媒である。反応は、通常、冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われ、溶媒の還流温度が好ましい。反応時間は、通常1～48時間であり、6～24時間が好ましい。

【0060】化合物(XIIb)の製造方法としては、化合物(XI)に芳香族アルデヒド(XIV)と還元剤を用いた、還元的アミノ化反応により製造する方法が挙げられる。

【0061】当該還元反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、好ましくはメタノールである。

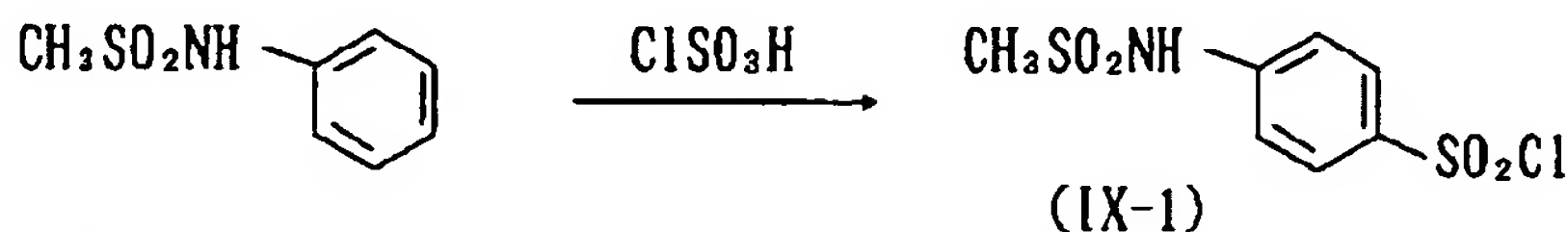
【0062】還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノホウ素水素化ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、ボラン-*t*-ブチルアミン錯塩等が挙げられ、好ましくはシアノホウ素水素化ナトリウムである。

【0063】反応は、通常、冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われ、20～80℃が好ましい。反応時間は、通常1～48時間であり、12～36時間が好ましい。

【0064】化合物(X)の製造方法において出発原料として用いられた化合物(IX)のうち、例えばCH₃SO₂NH-が4位に有り、かつH a 1が塩素原子である化合物は、インディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Indian Journal of Chemistry)、第23B巻、249頁、1984年等で公知の化合物であり、次の反応式で示される方法により製造することができる。

【0065】

【化49】

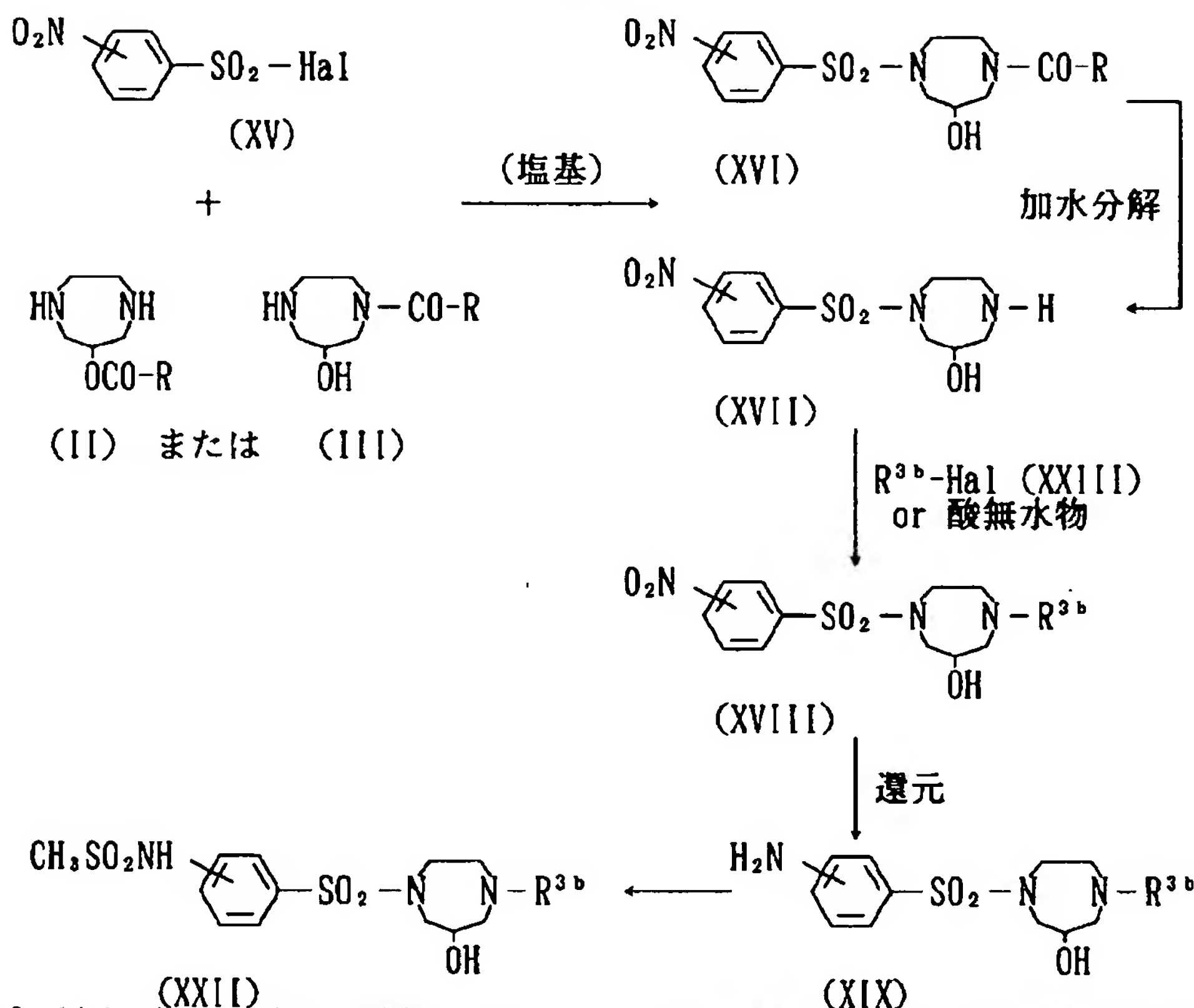


【0066】反応工程図3に、本発明の化合物(XVI)、(XVII)、(XVIII)、(XIX)および(XXII)の製造方法を示す。

【0067】

【化50】

反応工程図 3



【0068】〔式中、各記号は前記と同意義である。〕

【0069】化合物(XVI) および(XVII)は、化合物(XV)と、ジアゼピン化合物(II)または(III)のいずれかとを、溶媒中または無溶媒で、必要であれば脱ハロゲン化水素剤としての塩基の存在下で反応させることにより、両者の混合物として製造することができる。これによって製造された化合物(XVI) および化合物(XVII)の混合物からのそれぞれの分離は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等により容易にできる。

【0070】当該縮合反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒；アセトン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の非プロトン性無極性溶媒等が挙げられ、好ましくは非プロトン性無極性溶媒、特にジクロロメタンである。

【0071】脱ハロゲン化水素剤として使用される塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジンまたはトリエチルアミン等が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。反応は、通常、冷却下から溶媒の還流温

度までの範囲で行われ、溶媒の還流温度が好ましい。反応時間は、通常1~24時間であり、12~24時間が好ましい。

【0072】化合物(XVII)は、化合物(XVI)と化合物(XVII)の混合物を加水分解する（つまり、化合物(XVI)を加水分解する）ことによって製造することができる。

【0073】当該加水分解反応は常法が用いられる。例えばその条件としては、酸性条件下またはアルカリ性条件下のいずれでもよい。酸性条件下としては、酸（例えば、塩酸、硫酸または硝酸等の無機酸等）と不活性溶媒（例えば、水等）を用いる。アルカリ条件下としては、塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等）と不活性溶媒（例えば、水等）を用いる。好ましくは酸性条件下であり、特に10%塩酸水溶液である。

【0074】いずれの条件下でも反応は、通常、冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われ、80~100℃が好ましい。反応時間は、通常1~24時間であり、好ましくは12~24時間である。

【0075】化合物(XVIII)は、化合物(XVII)に、アルキル化剤、アシル化剤またはアルコキシカルボニル化剤を、溶媒中あるいは無溶媒で、必要であれば脱ハロゲン化水素剤としての塩基の存在下で反応させることにより、製造することができる。

【0076】当該反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール等のアルコール系溶媒；アセトン、アセトニトリル、*N*，*N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の非プロトン性無極性溶媒等が挙げられ、好ましくはアルコール系溶媒、非プロトン性無極性溶媒、特にメタノールまたはジクロロメタンである。

【0077】脱ハロゲン化水素剤として使用される塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジンまたはトリエチルアミン等が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

【0078】アルキル化剤、アシル化剤、アルコキシカルボニル化剤としては、式(XXIII)



〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表されるハロゲン化物や、酸無水物等が挙げられる。

【0079】アルキル化剤としては、例えば、ヨウ化メチル、臭化メチル、ヨウ化エチル、臭化エチル、ヨウ化プロピル、臭化プロピル、ヨウ化イソプロピル、臭化イソプロピル、ヨウ化ブチル、臭化ブチル、ヨウ化*t*-ブチル、臭化*t*-ブチル、1-メチル-1-ヨードプロパン、1-メチル-1-ブロモプロパン、ヨウ化ペンチル、臭化ペンチル、ヨウ化イソペンチル、臭化イソペンチル、ヨウ化ネオペンチル、臭化ネオペンチル、塩化ベンジル、臭化ベンジル、2-ピコリルクロリド、2-ピコリルブロミド、3-ピコリルクロリド、3-ピコリルブロミド、4-ピコリルクロリド、4-ピコリルブロミド、2-(2-クロロエチル)ピリジン、2-(2-ブロモエチル)ピリジン、3-(2-クロロエチル)ピリジン、3-(2-ブロモエチル)ピリジン、4-(2-クロロエチル)ピリジン、4-(2-ブロモエチル)ピリジン、2-(2-クロロエチル)-6-メチルピリジン、2-(2-ブロモエチル)-6-メチルピリジン、2-クロロメチルキノリン、2-ブロモメチルキノリン、1-臭化-2-メチルベンズイミダゾール（当該アリール基、ヘテロアリール基は環上にアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-NH SO_2 CH_3$ 、ニトロ基およびアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい）等のハロゲン化アルキル等が挙げられる。

【0080】アシル化剤としては、例えば、無水酢酸、プロピオン酸無水物、酪酸無水物、吉草酸無水物等のアルキルカルボン酸無水物；無水安息香酸等のアリールカルボン酸無水物（当該アリール基は環上にアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-NH SO_2 CH_3$ 、ニ

トロ基およびアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい）；塩化アセチル、臭化アセチル、ヨウ化アセチル、塩化プロピオニル、臭化プロピオニル、ヨウ化プロピオニル、酪酸塩化物、酪酸臭化物、酪酸ヨウ化物、吉草酸塩化物、吉草酸臭化物、吉草酸ヨウ化物、塩化ベンゾイル、臭化ベンゾイル、ヨウ化ベンゾイル等のハロゲン化アシル（当該アリール基は環上にアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、 $-NH SO_2 CH_3$ 、ニトロ基およびアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい）等が挙げられる。

【0081】アルコキシカルボニル化剤としては、例えば、*n*-プロポキシカルボン酸無水物、*n*-ブトキシカルボン酸無水物、*t*-ブトキシカルボン酸無水物等のアルコキシカルボン酸無水物等が挙げられる。

【0082】反応は、通常、冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われ、また常圧状態から封管状態までで行われる。好ましくは50～80℃、封管状態である。反応時間は、通常1～24時間であり、好ましくは8～16時間である。

【0083】アミノ誘導体(XIX)は、化合物(XVIII)を還元することにより製造することができる。当該還元方法としては、例えば、触媒としてPd/炭素またはPt/炭素等の存在下、水素を使用する方法；ラネーニッケルの存在下、水素添加する方法；Sn/HCl、Sn/H₂SO₄、Fe/HClまたはFe/H₂SO₄等を用いる方法；アンモニアの存在下、硫化水素を用いる方法等が挙げられる。好ましくは、Pd/炭素またはPt/炭素等の存在下、水素を使用する方法；Sn/HClを用いる方法である。

【0084】還元反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、水；酢酸、酢酸エチル；メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール等のアルコール系溶媒；アセトン、アセトニトリル、*N*，*N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の非プロトン性無極性溶媒等が挙げられ、好ましくはアルコール系溶媒、特にエタノールである。

【0085】反応は、通常、冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われ、20～80℃が好ましい。反応時間は、通常1～24時間であり、30分間～4時間が好ましい。また、水素ガスを用いた還元反応は、常圧から10 kg/cm²の圧力範囲で行われ、3～4 kg/cm²が好ましい。

【0086】化合物(XXII)は、ハロゲン化メタンスルホン酸または無水メタンスルホン酸を用い、無溶媒あるいは溶媒中、必要であれば脱ハロゲン化水素剤としての塩基の存在下で、化合物(XIX)をメタンスルホニル化させ

ることにより、製造することができる。

【0087】当該反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒；アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の非プロトン性無極性溶媒等が挙げられ、無溶媒が好ましい。

【0088】脱ハロゲン化水素剤として使用される塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭

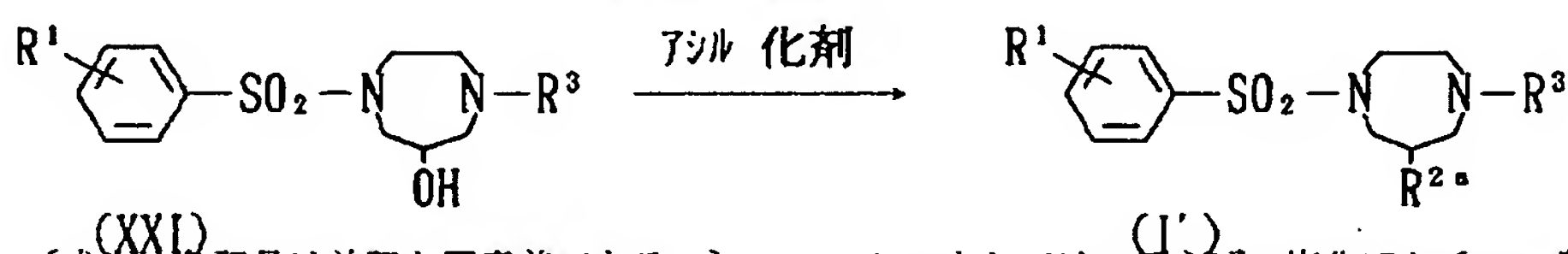
酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジンまたはトリエチルアミン等が挙げられ、トリエチルアミンが好ましい。ハロゲン化メタンスルホン酸としては、例えば、塩化メタンスルホン酸等が挙げられる。反応は、通常、冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われ、好ましくは0～40℃である。反応時間は、通常1～24時間であり、6～18時間が好ましい。

【0089】反応工程図4に、式(I)における R^2 が R^{2a} 〔-OC(O)- R^4 〕である化合物(I')の製造方法を示す。

【0090】

【化51】

反応工程図4



【0091】〔式中、各記号は前記と同意義である。〕

【0092】化合物(I')は、化合物(XXI)に、溶媒中または無溶媒でアシル化剤を、必要ならば塩基の存在下で反応させることにより、製造することができる。

【0093】当該反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の非プロトン性無極性溶媒等が挙げられ、無溶媒が好ましい。

【0094】アシル化剤としては、アルキルカルボン酸無水物、アリールカルボン酸無水物、ハロゲン化アシル等が挙げられる。アルキルカルボン酸無水物としては、例えば、無水酢酸、プロピオン酸無水物、酪酸無水物、吉草酸無水物等が挙げられる。アリールカルボン酸無水物としては、例えば、無水安息香酸等が挙げられ、当該アリール基は環上にアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、-NH₂SO₂CH₃、ニトロ基およびアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい。ハロゲン化ア

シルとしては、例えば、塩化アセチル、臭化アセチル、ヨウ化アセチル、塩化プロピオニル、臭化プロピオニル、ヨウ化プロピオニル、酪酸塩化物、酪酸臭化物、酪酸ヨウ化物、吉草酸塩化物、吉草酸臭化物、吉草酸ヨウ化物、塩化ベンゾイル、臭化ベンゾイル、ヨウ化ベンゾイル、塩化ピコリノイル、塩化ニコチノイル、塩化イソニコチノイル等が挙げられ、当該アリール基、ヘテロアリール基は環上にアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、-NH₂SO₂CH₃、ニトロ基およびアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい。

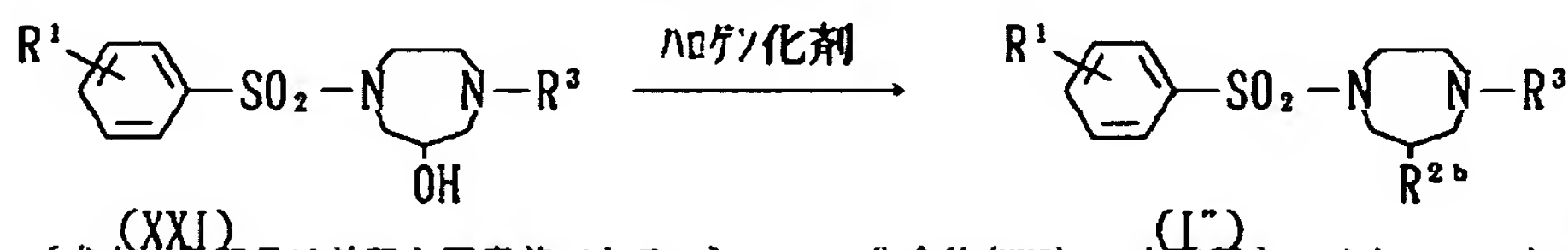
【0095】使用される塩基としては、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンまたはトリエチルアミン等が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。反応は、通常、冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われ、80～150℃が好ましい。反応時間は、通常1～24時間であり、2～5時間が好ましい。

【0096】反応工程図5に、式(I)における R^2 が R^{2b} (ハロゲン原子)である化合物(I'')の製造方法を示す。

【0097】

【化52】

反応工程図5



【0098】〔式中、各記号は前記と同意義である。〕

【0099】化合物(I'')は、化合物(XXI)をハロゲン化して得られる。例えば、 R^{2b} がフッ素原子の場合、

化合物(XXI)の水酸基を、メタンスルホン酸やトリフルオロメタンスルホン酸等の活性エステルまたはベンゾイルオキシ基等の活性カルボン酸エステルとした後、フッ

化カリウムやトリス（ジメチルアミノ）スルホニウムジフルオロトリメチルシリケートまたはフッ化水素等で処理する方法、さらにヤロベンコ試薬を用いる方法等が挙げられる。また、 R^{2b} が塩素原子の場合は、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リンまたは塩化亜鉛を触媒として塩酸等を用いる方法、さらにはピルスマイヤー試薬またはリドン試薬等を用いる方法等が挙げられる。さらに、 R^{2b} が臭素原子の場合は、三臭化リン、臭化水素酸または臭素等を用いる方法、さらにはピルスマイヤー試薬またはリドン試薬等を用いる方法等が挙げられる。

【0100】当該反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の非プロトン性無極性溶媒等が挙げられ、好ましくは非プロトン性無極性溶媒、特にクロロホルムである。反応は、通常、冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われ、 $40\sim 80^{\circ}\text{C}$ が好ましい。反応時間は、通常 $1\sim 24$ 時間であり、好ましくは $6\sim 18$ 時間である。

【0101】上記のようにして得られた各化合物は、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再結晶等の公知の手段を施すことにより、分離精製できる。

【0102】また、本発明化合物（I）は、薬理学的に許容される酸の酸付加塩とすることもできる。酸付加塩は、一般に公知の方法で得られる。例えば、遊離塩基を有する化合物（I）またはその溶液を、前述の適当な酸またはその溶液と、アルコール系溶媒（例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等）、非プロトン性極性溶媒（例えばアセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等）、あるいは非プロトン性無極性溶媒（例えばベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）等の溶媒中で混合することにより得られる。また、より良好な結晶析出のために、上記溶媒の混合物を使用してもよい。さらに、当該化合物（I）の各種異性体も公知の方法により製造できる。

【0103】本発明化合物（I）およびその薬理学的に許容される塩は、哺乳動物（例えばヒト、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウサギ等）に対して、優れた抗不整脈作用（特にクラスIII型抗不整脈作用）を有する。従って、本発明化合物（I）およびその薬理学的に許容される塩は、各種心疾患（例えば、虚血性心疾患、ショックまたは手術時の心不全、心筋疾患、心膜炎等に伴う各種不整脈等）等の予防・治療剤として有用であり、特に心

房細動、心房粗動、期外収縮、心室細動等の頻拍性不整脈等の予防・治療剤として有用である。

【0104】本発明化合物（I）およびその薬理学的に許容される塩を医薬品として用いる場合、薬理学的に許容される担体（例えば液体担持物質、固体担持物質、希釈剤、製薬技術助剤等）等を用い、例えば錠剤、フィルム型錠剤、糖衣錠、カプセル錠、顆粒剤、散剤、注射剤、経皮製剤、坐剤等の態様で医薬組成物とし、経口的、非経口的または局所的に投与することができる。なお、上記製剤中には化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩を有効量配合する。

【0105】本発明化合物（I）およびその薬理学的に許容される塩の投与量は、投与ルート、患者の症状、体重あるいは年齢等によっても異なり、投与目的に応じて適宜設定することができる。通常、成人に経口投与する場合、 $0.001\sim 50\text{mg/kg体重/日}$ 、好ましくは $0.01\sim 10\text{mg/kg体重/日}$ を、一日1～数回に分けて投与するのが好ましい。また、成人に非経口投与する場合、 $0.0001\sim 5\text{mg/kg体重/日}$ 、好ましくは $0.001\sim 1\text{mg/kg体重/日}$ を、一日1～数回に分けて投与するのが好ましい。

【0106】

【実施例】以下、参考例、実施例、試験例、製剤例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0107】参考例1

1-アセチル-6-ヒドロキシヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン
ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 第36巻、1711-1713頁、1971年記載の方法で合成した6-アセトキシヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン 二臭化水素酸塩 69g (215mmol) のクロロホルム懸濁溶液 200ml に、氷冷下、アンモニアガスを過剰量直接吹き込んだ。室温で30分間攪拌後濾過し、濾取物をクロロホルムで充分洗浄し、濾液と洗液を合わせてこれを減圧濃縮させることにより、淡黄色油状物として標記化合物を 34g (100%) 得た。

MS (M/Z) EI: $159 (M^+ + 1)$, CI: $159 (M^+ + 1)$

NMR (CDCl_3) δ : $2.05, 2.12$ (s, 3H), $2.72\sim 3.00$ (m, 4H), $3.32\sim 3.82$ (m, 7H)

IR (neat): $3300(\text{OH})$, $1630(\text{C}=\text{O})\text{cm}^{-1}$

【0108】参考例2

1-アセチル-6-ヒドロキシ-4-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)ヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン

参考例1で合成した1-アセチル-6-ヒドロキシヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン 2.79g (17.6mmol) とエタノール 30ml の混合懸濁溶液

にトリエチルアミン1.78 g (17.6 mmol)を加え、次いでジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、第35巻、705-716頁、1992年記載の方法で合成した2-ブロモ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール3.72 g (17.6 mmol)を加え、78時間還流させた。冷後濃縮し、残留物をジクロロメタンに溶解させ、水洗した。有機層を脱水後、濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム: メタノール=50:1) で精製することにより、油状物として標記化合物を2.35 g (46%) 得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.10 (s, 3H), 3.22-3.61 (m, 8H), 3.52 (s, 3H), 3.88-4.13 (m, 1H), 6.92-7.15 (m, 3H), 7.20-7.40 (m, 1H)

MS (M/Z) EI: 288 (M⁺), CI: 289 (M⁺ + 1)

【0109】参考例3

6-ヒドロキシ-1-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン参考例2の化合物1 g (3.1 mmol)と10%塩酸水溶液20 mlの混合溶液を4時間、90℃で加熱撹拌した。冷後、10%水酸化ナトリウム水溶液で中和し、水層をジクロロメタンで3回抽出し、有機層を濃縮、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ジクロロメタン: メタノール=3:1) で精製することにより、油状物として標記化合物を0.60 g (79%) 得た。

MS (M/Z) EI: 246 (M⁺), CI: 247 (M⁺ + 1)

【0110】実施例1

1-アセチル-6-ヒドロキシ-4-[(4-ニトロフェニル)スルホニル]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン (化合物番号1)、および6-ヒドロキシ-1-[(4-ニトロフェニル)スルホニル]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン (化合物番号2)

ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.)、第36巻、1711-1713頁、1971年記載の方法で合成した6-アセトキシヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン 二臭化水素酸塩19.2 g (60 mmol)をジクロロメタン150 mlに懸濁させ、氷冷下トリエチルアミン13.1 g (130 mmol)を滴下した。さらに氷冷下で塩化p-ニトロベンゼンスルホニル2.2 g (10 mmol)のジクロロメタン溶液50 mlを滴下した。室温で12時間撹拌後、析出した結晶を濾過して除去し、濾液を水50 mlで洗浄し、さらにその水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を集め、減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ジクロロメタン: メタノール=50:1) で分離精製することにより、Rf値=0.63 (クロロホルム: メタノール=9:1)である化合物番号1の化合物を0.77 g (22%) 得た。

【0111】融点187~188℃ (メタノール)

MS (M/Z) CI: 344 (M⁺ + 1)

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.90 (s, 3H), 2.70-4.00 (m, 10H), 7.95 (d, J=7.2 Hz, 2H), 8.30 (d, J=7.2 Hz, 2H)

元素分析 (C₁₃H₁₇N₃O₆S):

理論値: C, 45.47; H, 4.99; N, 12.24%

測定値: C, 45.42; H, 4.99; N, 12.16%

【0112】また同時にRf値=0.30 (クロロホルム: メタノール=9:1)である化合物番号2の化合物を1.61 g (53%) 得た。

融点165~167℃ (メタノール)

MS (M/Z) EI: 302 (M⁺ + 1), CI: 302 (M⁺ + 1)

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.35-3.60 (m, 11H), 7.70 (d, J=7.2 Hz, 2H), 8.10 (d, J=7.2 Hz, 2H)

元素分析 (C₁₁H₁₅N₃O₅S):

理論値: C, 43.84; H, 5.02; N, 13.95%

測定値: C, 43.75; H, 5.03; N, 13.89%

【0113】また、化合物番号1の化合物4.57 g (13.3 mmol)を10%塩酸水溶液に懸濁させ、16時間、100℃で加水分解させ、冷後10%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性に調製し、析出した結晶を濾取、これを水で洗浄後、乾燥させることによって、化合物番号2の化合物を3.58 g (89%) 得ることができた。このものは機器分析の結果、前記方法で得られたものの結果と一致した。

【0114】実施例2

6-ヒドロキシ-1-メチル-4-[(4-ニトロフェニル)スルホニル]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン (化合物番号3)

化合物番号2の化合物3.61 g (12 mmol)をメタノール50 mlに溶解させ、トリエチルアミン2.42 g (24 mmol)、ヨードメタン3.41 g (24 mmol)を加えて、一晚封管状態で60℃に加熱した。冷後減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ジクロロメタン: メタノール=20:1) で精製することにより、標記化合物を2.24 g (59%) 得た。

【0115】融点129~131℃ (メタノール)

MS (M/Z) EI: 315 (M⁺), CI: 316 (M⁺ + 1)

NMR (CDCl₃) δ : 2.47 (s, 3H), 2.71-2.84 (m, 4H), 3.34-3.49 (m, 4H), 3.75-4.08 (m, 1H), 7.93 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.33 (J=8.4 Hz, 2H)

元素分析 (C₁₂H₁₇N₃O₅S):

理論値: C, 45.70; H, 5.43; N, 13.33%

測定値: C, 45.57; H, 5.51; N, 13.15%

【0116】実施例3

1-エチル-6-ヒドロキシ-4-[(4-ニトロフェニル)スルホニル]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン (化合物番号4)

化合物番号2の化合物3.41 g (11.3 mmol)

1)、トリエチルアミン2.29g (22.7mmol)、ヨードエタン3.54g (22.7mmol)およびメタノール50mlを用いて、実施例2と同様の操作を行うことにより、標記化合物を3.16g (85%)得た。

【0117】融点98~100℃ (メタノール)
MS (M/Z) EI: 329 (M⁺), CI: 330 (M⁺ + 1)
NMR (CDCl₃) δ: 1.02 (t, J=6.6Hz, 3H), 2.65 (q, J=6.6Hz, 2H), 2.35-3.13 (m, 4H), 3.30-3.66 (m, 4H), 3.79-4.03 (m, 1H), 7.89 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.26 (d, J=9.0Hz, 2H)

元素分析 (C₁₃H₁₉N₃O₅S):
理論値: C, 47.40; H, 5.81; N, 12.76%
測定値: C, 47.22; H, 5.79; N, 12.65%

【0118】実施例4
6-ヒドロキシ-1-イソプロピル-4-[(4-ニトロフェニル)スルホニル]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン (化合物番号5)

化合物番号2の化合物3.61g (12mmol)、トリエチルアミン1.62g (16mmol)、イソプロピルブロミド1.97g (16mmol)およびメタノール30mlを用いて、実施例2と同様の操作を行うことにより、標記化合物を3.0g (73%)得た。

【0119】融点104~107℃ (酢酸エチル)
MS (M/Z) EI: 343 (M⁺), CI: 344 (M⁺ + 1)
元素分析 (C₁₄H₂₁N₃O₅S):
理論値: C, 48.96; H, 6.16; N, 12.24%
測定値: C, 48.79; H, 6.15; N, 12.00%

【0120】実施例5
6-ヒドロキシ-1-イソペンチル-4-[(4-ニトロフェニル)スルホニル]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン (化合物番号6)
化合物番号2の化合物0.8g (2.65mmol)を過剰量のイソペンチルブロミドを溶媒として用いて100℃、16時間加熱した。冷後、余剰試薬を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム: メタノール=50:1)で精製することにより、標記化合物を0.2g (20.6%)得た。

【0121】融点86~88℃ (イソプロピルエーテル)
MS (M/Z) EI: 371 (M⁺), CI: 372 (M⁺ + 1)
元素分析 (C₁₆H₂₅N₃O₅S):
理論値: C, 51.73; H, 6.78; N, 11.31%
測定値: C, 51.43; H, 6.76; N, 11.10%

【0122】実施例6
1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-6-ヒドロキシ-4-[(4-ニトロフェニル)スルホニル]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン (化合物番号7)

化合物番号2の化合物6.02g (20mmol)、トリエチルアミン2.2g (22mmol)のジクロロメタン溶液100mlに氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル4.8g (22mmol)のジクロロメタン溶液20mlを滴下した。室温で24時間攪拌後、溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルエステルに溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液、続いて水で洗浄した。有機層を減圧留去し、得られた粗結晶をメタノールで再結晶させることにより、標記化合物を5.94g (74%)得た。

【0123】融点159~160℃ (メタノール)
NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (s, 9H), 2.85-3.24 (m, 2H), 3.30-3.80 (m, 5H), 3.92-4.22 (m, 2H), 7.92 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.30 (d, J=9.0Hz, 2H)
元素分析 (C₁₆H₂₃N₃O₇S):
理論値: C, 47.87; H, 5.78; N, 10.47%
測定値: C, 47.82; H, 5.76; N, 10.48%

【0124】実施例7
1-[(4-アミノフェニル)スルホニル]-4-エチル-6-ヒドロキシヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン (化合物番号8)
無水エタノール15mlに化合物番号4の化合物1.69g (5.1mmol)および塩化スズ(II)二水和物5.75g (25.5mmol)を加えて、70℃で30分間加熱攪拌した。冷後、冷水30mlを加え、5%重曹溶液でpH=7~8に中和し、クロロホルムで抽出し、有機層を脱水後、減圧濃縮することにより、標記化合物を1.18g (77%)得た。

【0125】融点129~133℃ (エタノール)
MS (M/Z) EI: 300 (M⁺ + 1), CI: 300 (M⁺ + 1)
NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (t, J=8.4Hz, 3H), 2.56 (q, J=8.4Hz, 2H), 2.48-2.78 (m, 4H), 3.15-3.30 (m, 4H), 3.52 (bs, 1H), 3.73-4.00 (m, 1H), 4.24 (bs, 1H), 6.63 (d, J=10.2Hz, 2H), 7.50 (d, J=10.2Hz, 2H)
元素分析 (C₁₃H₂₁N₃O₃S):
理論値: C, 52.15; H, 7.07; N, 14.04%
測定値: C, 52.09; H, 7.13; N, 14.01%

【0126】実施例8
1-[(4-アミノフェニル)スルホニル]-6-ヒドロキシ-4-イソプロピルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン (化合物番号9)
化合物番号5の化合物3.0g (8.7mmol)、塩化スズ(II)二水和物9.8g (43.5mmol)、無水エタノール30mlを用いて実施例7と同じ操作を行い、標記化合物を1.87g (69%)得た。

【0127】融点131~135℃ (エタノール)
MS (M/Z) EI: 314 (M⁺ + 1), CI: 314 (M⁺ + 1)
NMR (CDCl₃) δ: 0.98 (t, J=6.0Hz, 6H), 2.60-

2.90 (m, 4H), 3.19-3.32 (m, 4H), 3.75-3.95 (m, 2H), 4.32 (bs, 2H), 6.65 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.50 (d, J=7.8Hz, 2H)

元素分析 ($C_{14}H_{23}N_3 O_3 S$) :

理論値 : C, 53.65; H, 7.40; N, 13.41%

測定値 : C, 53.38; H, 7.43; N, 13.45%

【0128】実施例9

1-[(4-アミノフェニル) スルホニル] -6-ヒドロキシ-4-イソペンチルヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン (化合物番号10)

化合物番号6の化合物0.8g (2.15mmol) をエタノール80mlに溶解させ、窒素ガス置換下0.10gの10%パラジウム-炭素 (Pd-C) を加え、水素ガス圧力4.0kg/cm² で2時間接触還元を行った。反応終了後、濾過し、濾液を濃縮することにより、油状物として標記化合物を0.8g (定量的) 得た。

MS (M/Z) EI : 341 (M⁺), CI : 342 (M⁺ + 1)

【0129】実施例10

1-アセチル-6-ヒドロキシ-4-[4-(メチルスルホニル) アミノ] フェニルスルホニル] ヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン (化合物番号11)

参考例1で合成した1-アセチル-6-ヒドロキシヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン4.41g (27.9mmol) のクロロホルム、メタノール混合溶液 (4:1) 100mlに、インディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Indian Journal of Chemistry)、第23B巻、249頁、1984年記載の方法に従って合成した塩化p-メチルスルホニルアミノベンゼンスルホニル3.75g (14mmol) を氷冷下少しずつ加えた。24時間室温で攪拌後、溶媒を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ジクロロメタン: メタノール=9:1) で精製することにより、標記化合物4.53g (83%) を得た。

【0130】融点80~88℃

MS (M/Z) CI : 392 (M⁺ + 1)

NMR (CDCl₃ - CD₃ OD) δ : 2.10-2.20 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.32-4.20 (m, 1H), 7.40 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.80 (d, J=9.0Hz, 2H)

元素分析 ($C_{14}H_{21}N_3 O_6 S_2 \cdot 0.5 H_2 O$) :

理論値 : C, 41.99; H, 5.53; N, 10.49%

測定値 : C, 42.06; H, 5.48; N, 10.42%

【0131】実施例11

6-ヒドロキシ-1-[4-(メチルスルホニル) アミノ] フェニルスルホニル] ヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン塩酸塩 (化合物番号12)

化合物番号11の化合物0.45g (1.15mmol) に10%塩酸水溶液10mlを加え、100℃に加熱攪拌させた。1時間後冷却させ、析出した結晶を濾過して除去し、濾液を10%水酸化ナトリウム水溶液で中和した。この水溶液を減圧留去して乾固させ、残留物を

アセトンで熱時抽出し、抽出した有機層を濃縮させ、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(溶出溶媒; ジクロロメタン: メタノール=4:1) で精製することにより粗油状物を0.28g (70%) で得た。これを塩酸・エタノール溶液で処理することにより標記化合物とした。

【0132】融点245~249℃ (2-プロパノール)

MS (M/Z) CI : 350 (M⁺ + 1)

NMR (DMSO-d₆ - CDCl₃) δ : 3.00-3.62 (m, 9H), 3.10 (s, 3H), 4.15 (bs, 1H), 7.35 (bs, 1H), 7.40 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.72 (d, J=9.0Hz, 2H)

元素分析 ($C_{12}H_{19}N_3 O_5 S_2 HCl$) :

理論値 : C, 37.35; H, 5.22; N, 10.89%

測定値 : C, 37.20; H, 5.19; N, 10.77%

【0133】実施例12

6-ヒドロキシ-4-イソペンチル-1-[4-(メチルスルホニル) アミノ] フェニルスルホニル] ヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン (化合物番号13)

化合物番号10の化合物1g (2.93mmol) と化学的理論量のメタンスルホニルクロライド、およびトリエチルアミンの混合物を反応させ、余剰試薬を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム: メタノール=50:1) で精製することにより、標記化合物を0.25g (21%) 得た。

融点42~46℃ (クロロホルム-d)

MS (M/Z) CI : 420 (M⁺ + 1)

【0134】実施例13

6-ヒドロキシ-1-[4-(メチルスルホニル) アミノ] フェニルスルホニル] -4-フェニルメチルヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン (化合物番号14)

化合物番号12の化合物1.75g (5mmol) およびトリエチルアミン0.56g (5.5mmol) のメタノール溶液50mlに臭化ベンジル0.94g (5.5mmol) を加え、1時間還流させた。冷後溶媒を濃縮し、酢酸エチルエステルに溶解させて水洗した。有機層を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ジクロロメタン: メタノール=20:1) で精製することにより、標記化合物を1.85g (84%) 得た。

【0135】融点56~61℃

MS (M/Z) EI : 439 (M⁺), CI : 440 (M⁺ + 1)

NMR (CDCl₃) δ : 2.45-2.90 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.25-3.42 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.90-4.05 (m, 1H), 5.30 (bs, 2H), 7.30 (s, 5H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.4Hz, 2H)

元素分析 ($C_{19}H_{25}N_3 O_5 S_2 \cdot 1/3 H_2 O$) :

理論値 : C, 51.21; H, 5.81; N, 9.43%

測定値：C, 51.24; H, 5.60; N, 9.36%

【0136】実施例14

1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-6-ヒドロキシ-4-[4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニルスルホニル]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン(化合物番号15)

化合物番号12の化合物1.75g(5mmol)、トリエチルアミン0.51g(5mmol)、クロロホルム45ml、メタノール10mlの混合溶液に塩化p-フルオロベンジル0.72g(5mmol)を氷冷下に加え、1時間還流した。さらに塩化p-フルオロベンジル0.72g(5mmol)、トリエチルアミン0.51g(5mmol)を追加し、6時間還流させた。冷後濾過し、濾液を濃縮させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ジクロロメタン：メタノール=20:1)で精製することにより、標記化合物を2.15g(94%)得た。

【0137】融点169~171℃(メタノール)

MS(M/Z) EI: 457(M⁺), 458(M⁺+1)

NMR(CDC1₃) δ: 2.45-2.85(m, 4H), 3.15(s, 3H), 3.20-3.37(m, 4H), 3.62(s, 2H), 3.90-3.97(m, 1H), 4.80(bs, 1H), 6.90(d, J=9.0Hz, 2H), 7.18(d, J=9.0Hz, 2H), 7.20(d, J=8.4Hz, 2H), 7.60(d, J=8.4Hz, 2H)

元素分析(C₁₉H₂₄FN₃O₅S₂):

理論値：C, 49.87; H, 5.29; N, 9.23%

測定値：C, 49.81; H, 5.30; N, 9.05%

【0138】実施例15

6-ヒドロキシ-1-[4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニルスルホニル]-4-[(2-ピリジル)メチル]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩(化合物番号16)

化合物番号12の化合物0.63g(1.8mmol)、トリエチルアミン0.40g(4mmol)およびクロロホルム50mlの混合溶液に、2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩0.33g(2mmol)を室温に加え、3時間還流後、さらにトリエチルアミン0.40g(4mmol)を加えて、24時間還流させた。冷後濾過し、濾液を濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ジクロロメタン：メタノール=19:1)で精製することにより、標記化合物の遊離塩を0.26g(33%)得た。

NMR(CDC1₃) δ: 2.70-3.02(m, 4H), 3.04(s, 3H), 3.26-3.42(m, 4H), 3.82-4.00(m, 1H), 3.88(s, 2H), 5.90(bs, 1H), 7.02-7.24(m, 2H), 7.24(d, J=8.4Hz, 2H), 7.45-7.68(m, 1H), 7.62(d, J=8.4Hz, 2H), 8.42(bd, J=4.8Hz, 1H)

【0139】この一部を塩酸・エタノール溶液で処理することにより塩酸塩に変換させ、標記化合物とした。

融点163~166℃(エタノール)

元素分析(C₂₀H₂₈N₄O₅S₂·2HCl·0.25H₂O):

MS(M/Z) SIMS: 441(M⁺+1)

元素分析(C₁₈H₂₄N₄O₅S₂·2HCl):

理論値：C, 42.10; H, 5.10; N, 10.91%

測定値：C, 42.36; H, 5.04; N, 10.99%

【0140】実施例16

6-ヒドロキシ-1-[4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニルスルホニル]-4-[2-(2-ピリジル)エチル]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩(化合物番号17)

メタノール-水(1:1)の混合溶液20mlに化合物番号12の化合物2.09g(6mmol)、2-ビニルピリジン1.26g(12mmol)、酢酸ナトリウム三水和物1.63g(12mmol)を加え、24時間還流させた。冷後濃縮し、残留物を酢酸エチルエステルに溶解させて水洗し、有機層を濃縮させた。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ジクロロメタン：メタノール=19:1)で精製し、標記化合物の遊離塩を得た。

NMR(CDC1₃) δ: 2.60-3.10(m, 8H), 3.04(s, 3H), 3.32-3.46(m, 4H), 3.88-4.00(m, 1H), 7.02-7.50(m, 3H), 7.30(d, J=7.8Hz, 2H), 7.72(d, J=7.8Hz, 2H), 8.40(bd, J=3.6Hz, 1H)

【0141】これを塩酸・エタノール溶液で処理することにより標記化合物を1.65g(56%)得た。

融点176~179℃(エタノール)

MS(M/Z) SIMS: 455(M⁺+1)

元素分析(C₁₉H₂₆N₄O₅S₂·2HCl):

理論値：C, 43.26; H, 5.35; N, 10.62%

測定値：C, 43.17; H, 5.36; N, 10.62%

【0142】実施例17

6-ヒドロキシ-1-[4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニルスルホニル]-4-[2-(6-メチル-2-ピリジル)エチル]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩(化合物番号18)

メタノール-水(1:1)の混合溶液10mlに化合物番号12の化合物1.05g(3mmol)、6-メチル-2-ビニルピリジン0.71g(6mmol)、酢酸ナトリウム三水和物0.82g(6mmol)を加え、6時間還流させた。その後実施例16と同様の後処理を行うことにより、標記化合物の遊離塩を0.77g(55%)得た。

NMR(CDC1₃) δ: 2.45(s, 3H), 2.66-3.02(m, 10H), 3.06(s, 3H), 3.52-3.70(m, 2H), 3.85-4.00(m, 1H), 6.86(d, J=7.2Hz, 2H), 7.12-7.45(m, 1H), 7.20(d, J=8.4Hz, 2H)

【0143】これを塩酸・エタノール溶液で処理することにより、黄色無晶状品として標記化合物を0.74g(46%)得た。

MS(M/Z) SIMS: 469(M⁺+1)

理論値：C, 43.99; H, 5.63; N, 10.26%

測定値：C, 43.93; H, 5.82; N, 10.30%

【0144】実施例18

6-ヒドロキシ-1-〔4-〔(メチルスルホニル)アミノ〕フェニルスルホニル〕-4-〔2-(4-ピリジル)エチル〕ヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン二塩酸塩(化合物番号19)

メタノール-水(1:1)の混合溶液30mlに化合物番号12の化合物3.85g(10mmol)、4-ビニルピリジン2.10g(20mmol)、酢酸ナトリウム三水和物2.72g(20mmol)を加え、18時間還流させた。その後実施例16と同様の後処理を行うことにより標記化合物の遊離塩を0.73g(16%)得た。

NMR(CDCI₃) δ: 2.80 (bs, 8H), 3.08 (s, 3H), 3.32 (bs, 4H), 3.82-4.05 (m, 1H), 7.08 (d, J=6.6Hz, 2H), 7.32 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.72 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.48 (d, J=6.6Hz, 2H)

【0145】この一部を常法により塩酸塩とし、標記化合物とした。

融点146~150℃

MS(M/Z) SIMS: 455 (M⁺ + 1)

元素分析(C₁₉H₂₆N₄O₅S₂·2HCl·H₂O):

理論値: C, 41.83; H, 5.54; N, 10.27%

測定値: C, 41.71; H, 5.92; N, 10.18%

【0146】実施例19

6-ヒドロキシ-1-〔4-〔(メチルスルホニル)アミノ〕フェニルスルホニル〕-4-(2-キノリルメチル)ヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン二塩酸塩(化合物番号20)

化合物番号12の化合物1.75g(5mmol)、2-キノリンカルボキシアリド0.86g(5.5mmol)、モレキュラーシーブ4A0.1gおよびメタノール10mlの混合溶液を室温で30分間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム0.42g(6.6mmol)を少しずつ加え、その後24時間還流させた。冷後濃縮し、濾液を濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン:メタノール=50:1)で精製することにより、標記化合物の遊離塩を2.00g(82%)得た。

NMR(CDCI₃) δ: 2.80-3.16 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.30-3.48 (m, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.86-4.20 (m, 4H), 7.28 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.64 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.40-8.20 (m, 6H)

【0147】この一部を常法により塩酸塩に変換させ、標記化合物とした。

融点146~150℃

MS(M/Z) SIMS: 491 (M⁺ + 1)

元素分析(C₂₂H₂₆N₄O₅S₂·2HCl):

理論値: C, 46.89; H, 5.01; N, 9.94%

測定値: C, 47.10; H, 5.30; N, 10.02%

【0148】実施例20

1-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-4-〔4-〔(メチルスルホニル)アミノ〕フェニルスルホニル〕-6-ヒドロキシヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン(化合物番号21)

参考例3で合成した化合物0.60g(2.44mmol)、トリエチルアミン0.51g(4.9mmol)、およびメタノール15mlの混合溶液に塩化p-メチルスルホニルアミノベンゼンスルホニル1.32g(4.9mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン:メタノール=9:1)で精製することにより、標記化合物を1.10g(94%)得た。

【0149】融点150~160℃(2-プロパノール)

MS(M/Z) EI: 479 (M⁺), CI: 480 (M⁺ + 1)

NMR(CDCI₃) δ: 2.61-3.10 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.48-4.28 (m, 5H), 7.10-7.50 (m, 4H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.64 (d, J=9.0Hz, 2H)

元素分析(C₂₀H₂₅N₅O₅S₂·1H₂O):

理論値: C, 46.42; H, 5.69; N, 13.54%

測定値: C, 46.02; H, 5.20; N, 13.38%

【0150】実施例21

6-クロロ-1-〔4-〔(メチルスルホニル)アミノ〕フェニルスルホニル〕-4-フェニルメチルヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン塩酸塩(化合物番号22)

化合物番号14の化合物1.32g(3mmol)のクロロホルム溶液10mlに塩化チオニル3.57g(30mmol)を加え、12時間還流させた。冷後濃縮し、メタノールを加え、10%水酸化ナトリウム水溶液で弱アルカリ性に調製し、この溶媒を濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン:メタノール=50:1)で精製することにより、標記化合物の遊離塩を1.30g(95%)得た。

【0151】NMR(CDCI₃) δ: 2.42-3.30 (m, 7H), 3.10 (s, 3H), 3.52-3.92 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 7.15 (s, 5H), 7.28 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.67 (d, J=9.0Hz, 2H)

この一部を塩酸・エタノール処理し、標記化合物とした。

融点189~191℃(メタノール/エタノール)

MS(M/Z) CI: 458 (M⁺ + 1)

元素分析(C₁₉H₂₄ClN₃O₄S₂·HCl):

理論値: C, 46.15; H, 5.10; N, 8.50%

測定値: C, 46.32; H, 5.70; N, 8.43%

【0152】実施例22

6-アセトキシ-1-[4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニルスルホニル]-4-フェニルメチルヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン(化合物番号23)

化合物番号14の化合物1.00g(2.28mmol)および無水酢酸5mlの混合物を3時間還流させた。冷後濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解させ、10%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、有機層を脱水後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;ジクロロメタン:メタノール=100:1)で精製することにより、標記化合物を0.90g(82%)得た。

【0153】融点153~154℃

MS (M/Z) CI: 482 (M⁺ + 1)

NMR (CDCl₃) δ: 1.98 (s, 3H), 2.68-2.98 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 3.18-3.56 (m, 5H), 3.66 (s, 2H), 4.90 (bs, 1H), 7.22 (s, 5H), 7.30 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.72 (d, J=9.0Hz, 2H)

元素分析 (C₂₁H₂₇N₃O₆S₂):

理論値: C, 52.37; H, 5.65; N, 8.73%

測定値: C, 52.64; H, 5.83; N, 8.87%

【0154】実施例23

6-クロロ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-[4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニルスルホニル]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩(化合物番号24)

化合物番号15の化合物1.00g(2.19mmol)とクロロホルム10mlの混合物溶液に塩化チオニル3.75g(30mmol)を加え、実施例21と同様の操作を行い、標記化合物を0.63g(60%)得た。

【0155】融点183~186℃

MS (M/Z) CI: 476 (M⁺ + 1)

NMR (CDCl₃) δ: 2.40-3.30 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.44-3.52 (m, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.70-4.00 (m, 2H), 6.80 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.10 (dd, J=9.0, 2.4Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 2H)

元素分析 (C₁₉H₂₃N₃O₄S₂ClF HCl):

理論値: C, 44.53; H, 4.72; N, 8.20%

測定値: C, 44.84; H, 5.37; N, 8.24%

【0156】実施例24

6-アセトキシ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-[4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニルスルホニル]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン(化合物番号25)

化合物番号15の化合物1.94g(4.25mmol)および無水酢酸10mlの混合物を1時間還流させた。その後実施例22と同様の操作を行い、標記化合物を1.09g(51%)得た。

【0157】融点132~139℃

MS (M/Z) CI: 500 (M⁺ + 1)

NMR (CDCl₃) δ: 1.98 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 3H), 3.48-3.80 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 6.82 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.14 (dd, J=9.0, 3.6Hz, 2H), 7.30 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.68 (d, J=9.0Hz, 2H)

元素分析 (C₂₁H₂₆FN₃O₆S₂ 2.25H₂O):

理論値: C, 46.70; H, 5.69; N, 7.78%

測定値: C, 46.73; H, 5.52; N, 7.72%

【0158】実施例25

6-アセトキシ-1-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-4-[4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニルスルホニル]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン(化合物番号26)

化合物番号21の化合物0.47g(0.98mmol)および無水酢酸10mlの混合物を2時間還流させた。その後実施例22と同様の操作を行い、標記化合物を0.22g(43%)得た。

【0159】融点104~110℃

MS (M/Z) EI: 521 (M⁺), CI: 522 (M⁺ + 1)

NMR (CDCl₃) δ: 2.00 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.50-3.88 (m, 12H), 7.15-7.50 (m, 4H), 7.35 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.78 (d, J=9.0Hz, 2H)

元素分析 (C₂₂H₂₇N₅O₆S₂ 0.75H₂O):

理論値: C, 49.38; H, 5.37; N, 13.10%

測定値: C, 49.66; H, 5.46; N, 13.11%

【0160】薬理試験

抗不整脈活性は、麻酔モルモットに1~10mg/kgの範囲内の用量で試験化合物を静脈内投与し、心電図に対する影響を測定することにより検討した(試験例1)。心電図においては、QRS間隔(初期動揺間隔)、PR間隔(洞房室興奮伝導時間)およびQTc時間(心拍補正QT間隔)を測定した。一般的にクラスII型抗不整脈活性を示す化合物は、心電図においてQRS間隔およびPR間隔には何ら影響を及ぼさず、QTc時間のみを選択的に増加させるとされている。また一方で、試験化合物の麻酔ラット左冠状動脈結紮-再灌流誘発急性心室細動モデルに及ぼす影響を検討した(試験例2)。即ち、当該処置をしたラットに発生する期外収縮、心室性頻脈、心室細動、心停止等の症状の発現率に対する試験化合物の影響を検討した。

【0161】試験例1:モルモット血圧・心拍数・心電図に対する作用

Hartley系雄性モルモット1群3~5匹を用い、ウレタン1~1.5g/10ml/kgを腹腔内投与して麻酔した。左頸静脈および動脈にカニューレを施し、それぞれ薬物(試験化合物)投与および血圧測定に用いた。血圧は、圧トランスジューサーおよび増幅器を介して、心電図は、四肢標準第II誘導を導出し、それ

それを同時にECG Processor (Softron、SBP-2)に導入解析した。血圧の変化は平均血圧で示し、心電図変化はQRS間隔、PR間隔、QT間隔（電気的心室収縮時間）およびQTc時間で測定した。麻酔モルモットへの、試験化合物投与後におけるQRS間隔、PR間隔お

よびQTc時間の変化を、試験化合物投与物前に対する割合で表し、表1に示す。

【0162】

【表1】

試験化合物	投与量	QRS間隔	PR間隔	QTc時間
化合物 4	1mg/kg i.v.	-	-	+
化合物 9	10mg/kg i.v.	+	-	+
化合物 11	10mg/kg i.v.	-	-	+
化合物 14	10mg/kg i.v.	-	+	+
化合物 15	10mg/kg i.v.	-	-	++
化合物 16	10mg/kg i.v.	-	-	+
化合物 25	10mg/kg i.v.	-	-	+
DL-ソタロール	10mg/kg i.v.	++	++	++

【0163】表1に示すように変体無明化合物1 特に左冠の増加、左冠状動脈の冠以上の糸を通した。糸の端は、ポリエチレンカニューレ内を通して胸郭外へ出した。一旦心臓を胸郭内に納めて約10～15分間放置した後、糸に張力を加えることで、左冠状動脈を結紮した。5分間結紮した後、張力を解除し血行を再開させた。結紮直前より30分間にわたり、心電図を観察した。なお薬物（試験化合物）は、左冠状動脈結紮5分前に静脈内投与した。不整脈の判定は、四肢標準第II誘導の心電図記録により行い、期外収縮、心室性頻脈、心室細動、心停止を観察し、結果はその出現率で表した。本発明化合物の麻酔ラット左冠状動脈結紮-再灌流誘発急性心室細動モデルに及ぼす影響を、生理食塩液およびDL-ソタロールとの比較として表2に示す。

【0164】試験例2：ラット左冠状動脈結紮-再灌流誘発急性心室細動モデルに及ぼす作用

Wistar系雄性ラット1群10匹を用い、ペントバルビタールナトリウム50mg/kgを腹腔内投与して麻酔した。経口的に気管に人工呼吸用カニューレを挿入した。Clarkらの方法(J. Pharmacol. Meth., 3, 357 (1980))に準じて人工呼吸(2cc/100g、55回/分)下に第4肋骨にて左胸を開胸し、心のうを破り、心臓を胸郭外に露出させて、針付縫合糸を用いてSelyeらの方法(Angiology, 11, 398 (1960))に準じ

と、生理食塩液およびDL-ソタロールとの比較として表2に示す。

【0165】

【表2】

試験化合物	投与量	不整脈発生頻度（発生数/例数）			
		期外収縮	心室性頻脈	心室細動	心停止
生理食塩液	1ml/kg i.v.	10/10	10/10	7/10	5/10
DL-ソタロール	10mg/kg i.v.	10/10	8/10	4/10	2/10
化合物 15	10mg/kg i.v.	10/10	9/10	4/10	2/10

【0166】表2に示す如く、本発明の化合物番号15の化合物は、対照薬として用いたDL-ソタロールと同程度の抗不整脈活性を示した。

【0167】試験例3：マウス急性毒性試験

一夜絶食させたICR系雄性マウス1群2匹に、化合物番号15の化合物100、50、25mg/kgを静脈内投与し、また対照としてDL-ソタロール塩酸塩125、62.5、31.3mg/kgを静脈内投与し、投

与直後より4時間後までの症状観察をするとともに、1週間後までの生死を判定した。また、化合物番号15の化合物500、250、125、62.5、31.3mg/kg(0.5%MC(メチルセルロース)懸濁液)を経口投与して、同様に検討した。これら結果を表3、4、5にそれぞれ示す。

【0168】

【表3】

試験化合物	静脈内投与量 (mg/kg i.v.)		
	100	50	25
化合物 15	鎮静、横ばい	無影響	無影響

【0169】

【表4】

試験化合物	静脈内投与量 (mg/kg i. v.)		
	1 2 5	6 2. 5	3 1. 3
DL-ソタロール 塩酸	呼吸停止死亡 (1分以内)	痙攣死亡 (1分以内)	無影響

【0170】

【表5】

試験化合物	経口投与量 (mg/kg p. o.)				
	500	250	125	62. 5	31. 3
化合物15	無影響	無影響	無影響	無影響	無影響

【0171】表3、4、5に示すように、本発明の化合物番号15の化合物は、静脈内投与において、対照薬として用いたDL-ソタロールと比較し、極めて低い毒性を示した。また経口投与においても極めて低い毒性を示した。

【発明の効果】本発明化合物およびその薬理学的に許容される塩は、優れた抗不整脈作用（特にクラスIII型抗不整脈作用）を有し、各種心疾患、特に不整脈（例えば、心房細動、心室細動等）の予防・治療剤として有用である。

【0172】製剤例1

以下の成分を含むカプセル剤を公知の製薬技術により製造した。

本発明の化合物	100. 0mg
デンプン	99. 5mg
コロイドシリカ	0. 5mg
【0173】	200. 0mg

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶
C 0 7 D 403/04

識別記号
2 3 5

庁内整理番号

F I
C 0 7 D 403/04

技術表示箇所

2 3 5

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.